Kondensationen mit Amidomethylverbindungen und Versuche zur Synthese langkettiger Aminosäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Gerd Aichinger

aus Nürnberg

- 1959 -

6300

Kondensationen mit Amidomethylverbindungen und Versuche zur Synthese langkettiger Aminosäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Gerd Aichinger

aus Nürnberg

UNIVERSITÄTS-BIBLIOTHEK TÜBINGEN

- 1959 -

Druck: O. Berenz, Karlsruhe, Waldstr. 8

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0062

Tag der mündlichen Prüfung: . . . . . 16. Juli 1959
Dekan: . . . . . Prof. Dr. Hubert Krüger
1. Berichterstatter: . . . . Prof. Dr. Heinrich Hellmann
2. Berichterstatter: . . . . . Prof. Dr. Eugen Müller

V e r s i c h e r u n g

Ich erkläre hiermit an Eidesstatt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe durchgeführt habe.

Tübingen, 15. April 1959

Gerd Aichinger

Herrn Professor Dr. H. Hellmann danke ich herzlich für vielseitige Anregungen und wertvolle Unterstützung, die ich bei der Durchführung meiner Arbeit erfahren durfte.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung:	
	A) Möglichkeiten zur Einführung einer Amidomethylgruppe	15
	B) Das Tscherniac-Einhorn'sche Verfahren und sein Anwendungsbereich	20
II.	Amidomethylierung aliphatischer und cycloaliphatischer ß-Dicarbonylverbindungen	23
III.	Kondensationsversuche mit Amidomethyl- . . . . Verbindungen	30
IV.	Versuche zur Darstellung langkettiger Aminosäuren, ausgehend von Amidomethyl-dihydroresorcinen und deren Kondensationsprodukten mit Acetaminomalonester:	
	1) Ringspaltungsversuche in alkalischem Medium	42
	2) Ringspaltungsversuche in saurem Medium . . .	46
V.	Zusammenfassung	59
	Beschreibung der Versuche	
I.	Kondensationsversuche mit Methylolamiden nach Tscherniac und Einhorn:	61
	1) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin durch Kondensation von Dihydroresorcin mit Methylolbenzamid:	
	a) in konz. Schwefelsäure	61
	b) in Eisessig unter Katalyse von Zinkchlorid .	61
	c) in äthanolischer Salzsäure	62
	d) in Eisessig unter Katalyse von BF_3-ätherat .	62

Seite

2) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin 62
3) Umsetzung von Dihydroresorcin mit Methylol-chloracetamid in konz. Schwefelsäure 63
4) Umsetzung von Dihydroresorcin mit Methylol-succinimid in konz. Schwefelsäure 64
5) Umsetzung von Dimedon mit Methylolbenzamid in konz. Schwefelsäure 65
6) 2-Phthalimidomethyl-dimedon 65
7) 1.1-Dibenzoyl-2-benzamido-äthan 66
8) 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan 66
9) 1-Benzoyl-1-acetyl-2-phthalimido-äthan . . . 66
10) 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan 67
11) Umsetzung von Acetessigsäure-äthylester mit Methylolphthalimid in konz. Schwefelsäure . 67
12) Umsetzung von Malonsäure-dimethylester mit Methylolphthalimid in konz. Schwefelsäure . 68
13) 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-4-phthalimidomethyl-pyrazolidin 69
14) Zur Versuchsreihe in absol. Dioxan unter Katalyse von Bortrifluorid 69

II. Versuche zur Amidomethylierung von Dihydroresorcin mit N-Chlormethylphthalimid bzw. N-Dimethylaminomethylphthalimid-iodmethylat: . 70
1) Amidomethylierungsversuch mit N-Dimethylaminomethylphthalimid-iodmethylat 70
2) Amidomethylierungsversuche mit N-Chlormethylphthalimid 70

III. Umsetzung von 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin mit CH-aciden Verbindungen unter Alkoholat-Katalyse: 72
1) Methylen-bis-dihydroresorcin 72
2) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-dimethylester 73

Seite

3) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-benzylmalonsäure-dimethylester 74
4) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-phenylcyanessigsäure-methylester 74
5) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-monomethylester-monoamid 75
6) α-(Dihydroresorcyl-methyl-(2))-α-methyl-acetessigsäure-methylester 76
7) 1'-(Dihydroresorcyl-methyl-(2))-1'-nitro-cyclohexan 77

IV. Umsetzung von 2-Phthalimidomethyl-dimedon mit CH-aciden Verbindungen unter Alkoholatkatalyse: 78
1) 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-dimethylester: . . . . .
a) Umsetzung in absol. Methanol 78
b) Umsetzung in absol. Dioxan 79
2) 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-diäthylester 80
3) 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-benzylmalonsäure-dimethylester 80
4) 1'-(5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2))-1'-nitro-cyclohexan 81

V. Kondensationsversuche mit Phthalimidomethyl-Derivaten aliphatischer, offenkettiger ß-Diketone und Darstellung von Vergleichspräparaten: 82
1) Umsetzung von 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimidoäthan mit Acetaminomalonsäure-dimethylester: . . . . . .
a) Unter Katalyse äquivalenter Mengen Natriummethylat 82
b) Unter Katalyse geringer Mengen Natriummethylat 83

Seite

c) Unter Katalyse von Kaliumcarbonat 83
2) Umsetzung von 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan mit Phenylcyanessigsäure-äthylester . 84
3) Umsetzung von 1-Benzoyl-1-acetyl-2-phthalimido-äthan mit Acetaminomalonsäure-dimethylester 84
4) Umsetzung von 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan mit Acetaminomalonsäure-dimethylester 85
5) Säurespaltungsversuch am 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan 86
6) ß-Phthalimido-propiophenon 86
7) α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-benzoyl-buttersäure-methylester 86
8) α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-acetyl-buttersäure-methylester 87

VI. Transaminomethylierungs-Versuche: 88
1) Umsetzung von Dihydroresorcin mit Dimethylaminomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester 88
2) Umsetzung von Dimedon mit Dimethylaminomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester . . 88

VII. Versuche zur Darstellung der ω-Amino-önanthsäure aus den 2-Amidomethyl-dihydroresorcinen durch Säurespaltung und Reduktion nach Wolff-Kishner: 90
1) Säurespaltung und Wolff-Kishner-Reduktion im "Eintopf-Verfahren" bei 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin 90
2) Säurespaltung und Wolff-Kishner-Reduktion im "Eintopf-Verfahren" bei 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin 91
3) Säurespaltungsversuch am 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin 92

Seite

4) Säurespaltungsversuch am 2-Phthalimido-methyl-dihydroresorcin 93

VIII. Ringspaltungsversuche mit Salzsäure an Amidomethyl-dihydroresorcinen und den Kondensationsprodukten des Acetaminomalonesters: 94

1) Spaltungsversuch am 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin 94

2) Spaltungsversuch am 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin 95

3) Spaltungsversuch am 2-Phthalimidomethyl-dimedon 96

4) Spaltungsversuch am Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-dimethylester . . . 96

5) 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure (II) . 98

6) 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure-hydrochlorid (III) 99

7) Pyridinsalz des 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure-hydrochlorids (I) 99

8) Spaltungsversuch am 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester . . 100

9) 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) (VI) 101

IX. Hydrierungs- und Dehydrierungs-Versuche: . . . 102

1) 2-Carboxy-pyrrolidin-5-buttersäure (VII) . . 102

2) Dehydrierung von 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure 102

3) Dehydrierung von 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) 103

4) Dehydrierung von 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) . . . 103

L i t e r a t u r n a c h w e i s 104

I. Einleitung

A) Möglichkeiten zur Einführung einer Amidomethylgruppe.

Die "Mannich-Reaktion", welche als Kondensation H-acider Verbindungen mit Formaldehyd und Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen definiert ist, führt mit Ammoniak als Aminkomponente nur selten zu primären Aminomethyl-Derivaten. Meistens beteiligen sich alle Wasserstoffatome am Stickstoff an der Reaktion, so daß tertiäre Amine entstehen:

$$NH_3 + 3\ HCHO + 3\ H\text{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}\text{-} \xrightarrow{-\ 3\ H_2O} N(\text{-}CH_2\text{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}\text{-})_3$$

Das Ziel läßt sich jedoch über den Umweg der Amidomethylierung [1] mit nachfolgender Abspaltung des Acylrestes erreichen:

$$R\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}\text{-} \xrightarrow{H_2O} H_2N\text{-}CH_2\text{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}\text{-} + R\text{-}COOH$$

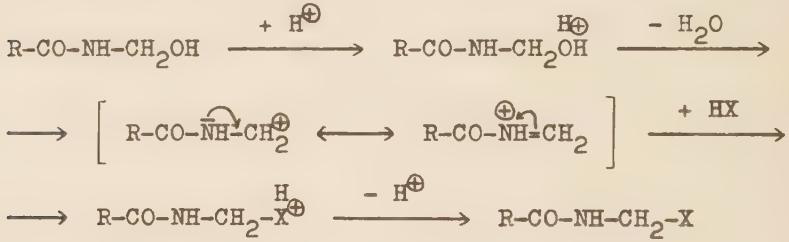
Für die Einführung von Amidomethylgruppen haben drei Verfahren praktische Bedeutung erlangt, nämlich die Kondensationen mit

1) N-Hydroxymethylamiden

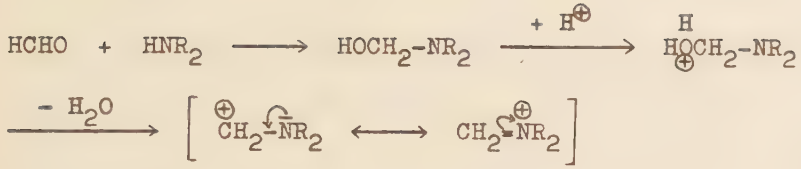
2) N-Chlormethylamiden

3) N-Dialkylaminomethylamiden und deren quartären Salzen.

Zu 1) Die N-Hydroxymethylamide, kurz "Methylolamide" genannt, werden nach J.Tscherniac [2] und A.Einhorn [3)4)5)] unter stark sauren Bedingungen mit nucleophilen Reaktionspartnern kondensiert. Der Reaktionsverlauf kann als elektrophile Substitution gedeutet werden: Durch Addition eines Protons an den Methylolsauerstoff des N-Hydroxymethylamids entsteht ein Oxonium-Ion, das unter Wasserabspaltung in ein Amidomethyl-carbenium-Ion übergehen kann. Dieses Carbenium-Ion, dessen Bildung durch Mesomerie begünstigt wird, setzt sich mit geeigneten Reaktionspartnern in elektrophiler Substitutionsreaktion um:

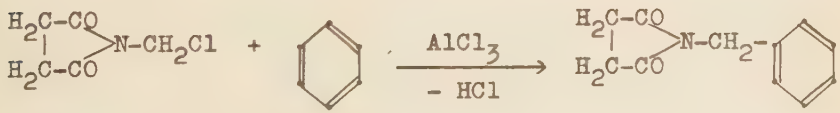


Die Vorbildung der Methylolamide aus Carbonamid und Formaldehyd hat sich als zweckmäßig erwiesen. Ein "Eintopf-Verfahren" im Sinne der Mannich-Reaktion, bei dem die Aminkomponente durch ein Amid ersetzt wird, führt selten zum Erfolg. Wie neuere Untersuchungen [6] ergaben, besteht der erste Schritt der Mannich-Reaktion wahrscheinlich in der Vereinigung von Amin und Formaldehyd zum N-Hydroxymethylamin. Nach Addition eines Protons und Abspaltung von Wasser entsteht daraus ein mesomeres Carbenium-Imonium-Ion, welches als eigentliches angreifendes Agens der Reaktion anzusehen ist:

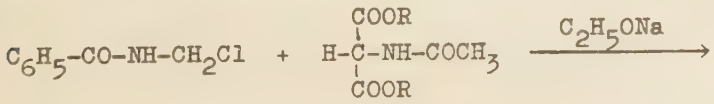


Bei Ersatz des Amins durch ein Amid, welches naturgemäß weit weniger nucleophil ist, besteht die Gefahr, daß der Formaldehyd sich primär an den möglicherweise stärker nucleophilen, zweiten Kondensationspartner anlagert und im Endeffekt die Methylen-bis-Verbindung desselben gebildet wird.

Zu 2) Die N-Chlormethylamide enthalten das Halogen an einem Rest gebunden, welcher als Carbenium-Ion mesomeriestabilisiert ist. Es ist daher verständlich, daß sie in der Beweglichkeit ihres Halogens den Säurechloriden gleichen. Wie Cherbuliez gezeigt hat [7)8)], können die N-Chlormethylamide mit Aromaten nach Friedel-Crafts umgesetzt werden:



H.Böhme [9)] nutzte die hohe Reaktivität des Halogens bei ihrer Umsetzung mit den Natriumverbindungen CH-acider aliphatischer Verbindungen:

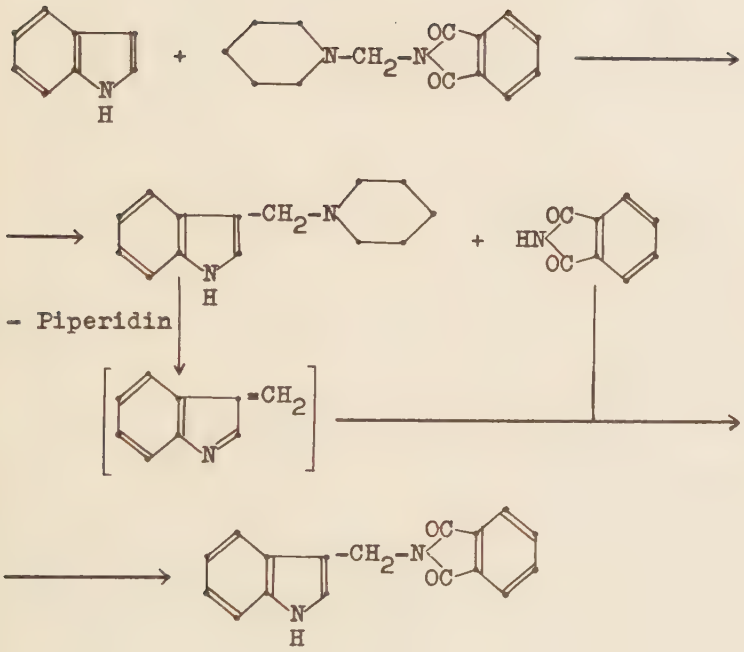


$$\longrightarrow \quad C_6H_5\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}C(COOR)_2\text{-}NH\text{-}COCH_3$$

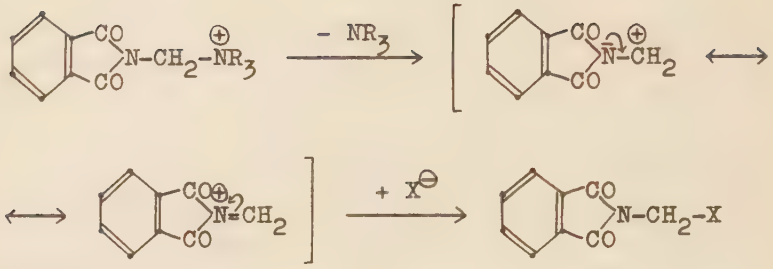
Zu 3) Die N-Dialkylaminomethyl-Derivate primärer Säureamide besitzen am Amidstickstoff noch ein abspaltbares Wasserstoffatom. Bei der Amidomethylierung wird unter Aminabspaltung ein additionsfähiges Methylen-amid gebildet, das anschließend acide Verbindungen nach Art einer Michael-Addition anlagern kann [10-13]:

$$R\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}NR_2 \xrightarrow{-\ HNR_2} \left[\ R\text{-}CO\text{-}N{=}CH_2\ \right] \xrightarrow{+\ HX} R\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}X$$

Den N-Mannich-Basen sekundärer Säureamide ist dieser "Amin-Eliminierungs-Michael-Additions-Mechanismus" versperrt, da ihnen das zur Aminabspaltung am Amidstickstoff notwendige Wasserstoffatom fehlt. Erfolgreiche Synthesen mit tertiären Phthalimid-Basen beruhen auf einer "Transaminomethylierung" [14]. Dabei tauschen die Basen ihre N-Dialkylaminomethyl-Gruppe gegen ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom ihres Kondensationspartners. Ist die dabei entstehende Aminomethylverbindung des Reaktionspartners zur Alkylierung nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus befähigt, so wird im letzten Schritt der Reaktion das freigewordene sekundäre Amid alkyliert. Ein Beispiel für die "Transaminomethylierung" mit anschließender Kondensation ist die Umsetzung von Indol mit Piperidinomethylphthalimid [14]:



Dagegen ist mit quartären Salzen der N-Dialkylaminomethylamide eine direkte Kondensation möglich. Sie verläuft - ähnlich dem Tscherniac-Einhorn'schen Verfahren - nach einem Substitutions-Mechanismus [14], wobei im Reaktionsknäuel aus dem quartären Ammonium-Ion tertiäres Amin abgespalten und an dessen Stelle das Anion der zu alkylierenden Substanz aufgenommen wird. Voraussetzung für das Zustandekommen der Reaktion ist nach allen bisherigen Erfahrungen aus den Kondensationen quartärer Ammoniumsalze die Resonanzstabilisierung des intermediär entstehenden Carbenium-Ions:



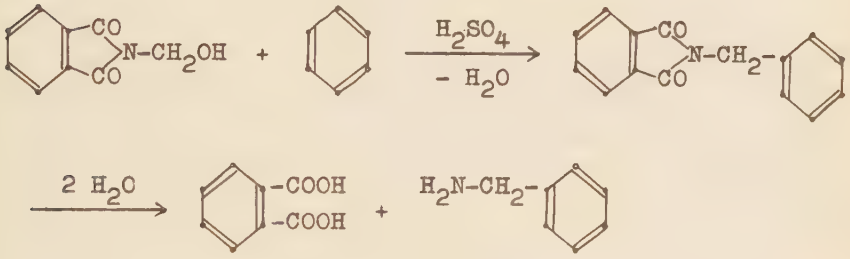
B) Das Tscherniac-Einhorn'sche Verfahren und sein Anwendungsbereich.

Zur Überführung eines N-Hydroxymethylamids in ein Amidomethyl-carbeniumion bedarf es - wie beschrieben - einer starken Säurekatalyse. Konzentrierte Schwefelsäure, Schwefelsäure/Eisessig, Eisessig/Zinkchlorid und alkoholische Salzsäure verschiedener Konzentration finden dabei Verwendung. Als Kondensationspartner kommen dementsprechend nur Verbindungen in Frage, deren nucleophiler Charakter und deren Konstitution durch die starke Säure nicht zerstört werden. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen bei Raumtemperatur und führt - mit wenigen Ausnahmen [15-17] - zum Eintritt von nur einem einzigen Amidomethylrest.

Das erste "Methylolamid" stellte F.Sachs im Jahre 1898 dar [18]. Er addierte Formaldehyd an Phthalimid zum N-Hydroxymethyl-phthalimid:

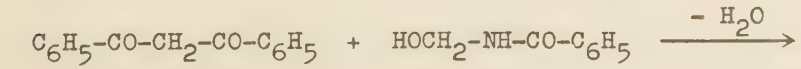
Einige Jahre später gelang A.Einhorn die Darstellung der N-Hydroxymethyl-Derivate von primären aromatischen und aliphatischen Carbonamiden [4)5)19)20)].

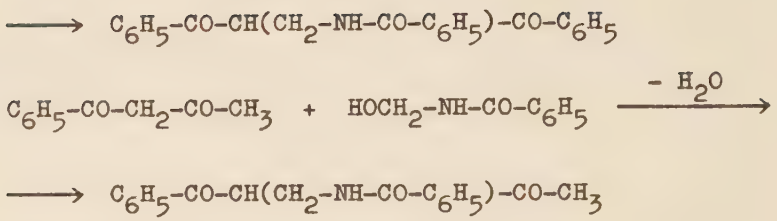
Die Phthalimidomethylierung von Aromaten und die anschließende Spaltung der Amidomethylverbindungen zu Benzylaminen wurde zuerst von J.Tscherniac beschrieben [2)]:



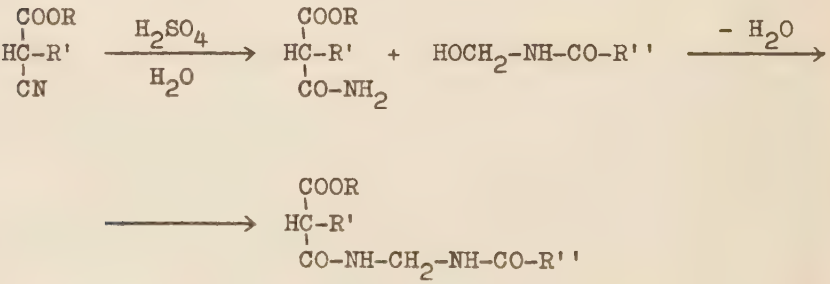
Die Amidomethylierung von Aromaten mit Methylolamiden primärer Carbonamide wurde ausführlich von A.Einhorn und Mitarbeitern untersucht [3)4)5)]. Zahlreiche, von anderen Autoren in der Folgezeit veröffentlichte Arbeiten [15-17) 21-33)] veranschaulichen die große Anwendungsbreite der Tscherniac-Einhorn'schen Reaktion auf dem Gebiet der aromatischen Iso- und Hetero-cyclen.

Im Gegensatz dazu hat die Reaktion in der aliphatischen Reihe bisher keine Bedeutung erlangt. Lediglich bei Dibenzoylmethan und Benzoylaceton gelang L.Monti eine Benzamidomethylierung [24)]. Als Eintrittsort der Amidomethylgruppe konnten H.Hellmann und G.Haas eindeutig den methylenaktiven Kohlenstoff feststellen [13)].





Bei Kondensationsversuchen mit Cyanessigestern und Nitrilen erfolgt zunächst Verseifung der Nitrilgruppe zur Amidgruppe und darauf Amidomethylierung am Amidstickstoff 34)35):

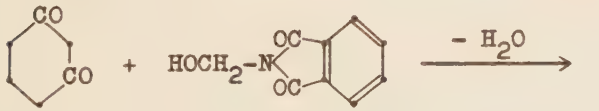


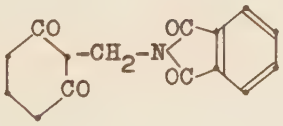
S.R.Buc [35] setzte Malonsäure und Malonester mit Methylolphthalimid um. Die Reaktionsprodukte wiesen jedoch nicht die erwarteten Eigenschaften und Analysenwerte auf und wurden deshalb von ihm nicht näher untersucht.

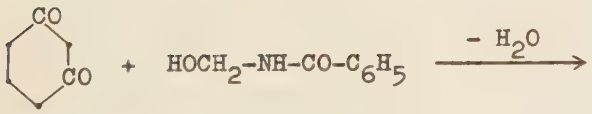
Nach Mitteilung dieser mißlungenen Versuche hat sich offenbar niemand mehr mit dem Problem der Amidomethylierung von Aliphaten nach Tscherniac und Einhorn befaßt. Im Rahmen der eigenen Arbeit wurden die Untersuchungen in dieser Richtung wieder aufgenommen.

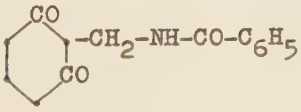
II. Amidomethylierung aliphatischer und cycloaliphatischer ß-Dicarbonylverbindungen.

Anknüpfend an die Untersuchungen Lydia Montis [24] mit aliphatischen ß-Diketonen wurde zunächst Cyclohexandion(1.3) ("Dihydroresorcin") mit Methylolphthalimid und Methylolbenzamid in konzentrierter Schwefelsäure zur Umsetzung gebracht. Es entstanden in glatter Reaktion die 2-Amidomethyldihydroresorcine:









Die Umsetzung mit Methylolbenzamid gelang auch in alkoholischer Salzsäure und in Eisessig/Zinkchlorid.

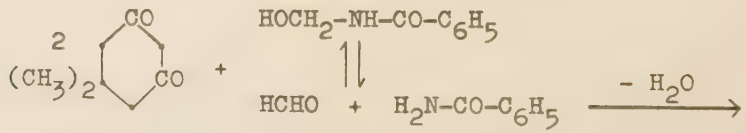
Kondensationsversuche mit Methylol-chloracetamid und Methylol-succinimid lieferten dagegen nur Methylen-bis-dihydroresorcin. Im zweiten Fall wurde daneben eine Verbindung isoliert, deren Analyse auf den Disuccinimido-dimethyl-äther zutrifft.

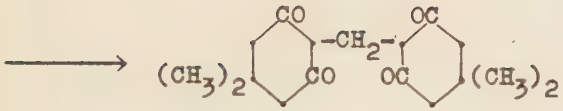
Verantwortlich für den unterschiedlichen Verlauf der Umsetzungen ist wohl die verschiedene Stabilität der Methylolamide, welche den Formaldehyd in relativ lockerer Bindung enthalten. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt geben sie ihn vollständig ab. In Lösung stehen sie mit Amid und Formaldehyd im Gleichgewicht:

$$R\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}OH \rightleftharpoons R\text{-}CO\text{-}NH_2 + HCHO$$

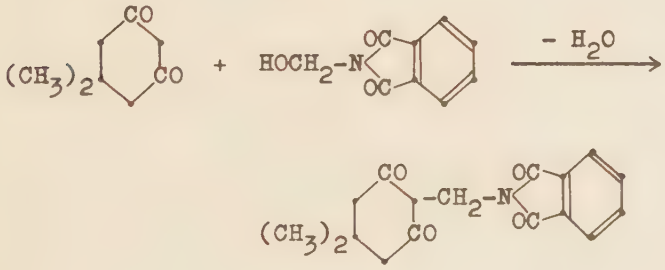
In der Stabilität steht Methylolphthalimid vor den N-Hydroxymethylverbindungen primärer Carbonamide. Methylolsuccinimid verliert nach Cherbuliez und Sulzer [8] seinen Formaldehyd bereits beim Stehen an Luft bei Raumtemperatur.

Bei der großen Leichtigkeit, mit der Dihydroresorcin mit Formaldehyd unter Bildung der Methylen-bis-Verbindung reagiert, ist es verständlich, daß diese bei Kondensationsversuchen mit sehr labilen Methylolamiden als Reaktionsprodukt gefunden wird. 5.5-Dimethyl-dihydroresorcin ("Dimedon"), das als Reagens für die quantitative Formaldehydbestimmung dient, reagiert selbst mit Methylolbenzamid überwiegend unter Bildung von Methylen-bis-dimedon:

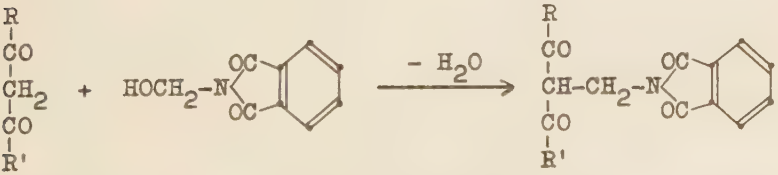




Mit dem stabileren Methylolphthalimid dagegen konnte in guter Ausbeute 2-Phthalimidomethyl-dimedon erhalten werden:

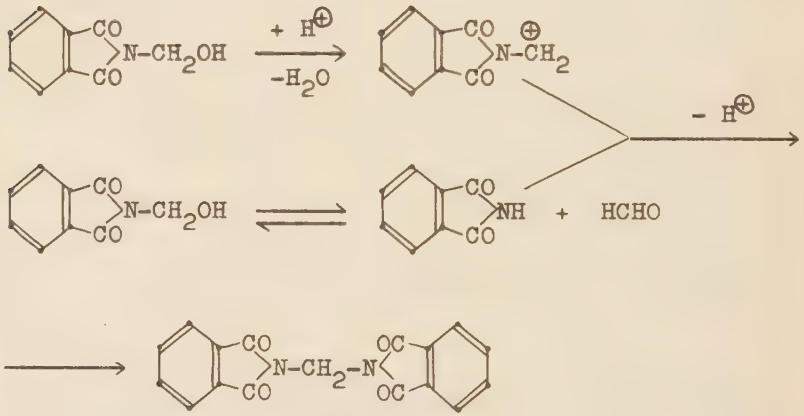


In gleicher Weise waren Kondensationsversuche von Methylolphthalimid mit den aliphatischen ß-Diketonen Dibenzoylmethan, Benzoylaceton (beide bereits von L.Monti benzamidomethyliert) und Acetylaceton erfolgreich:

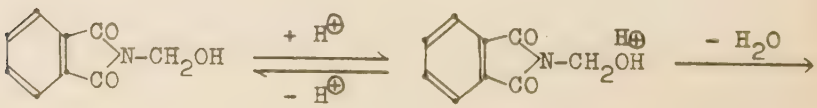


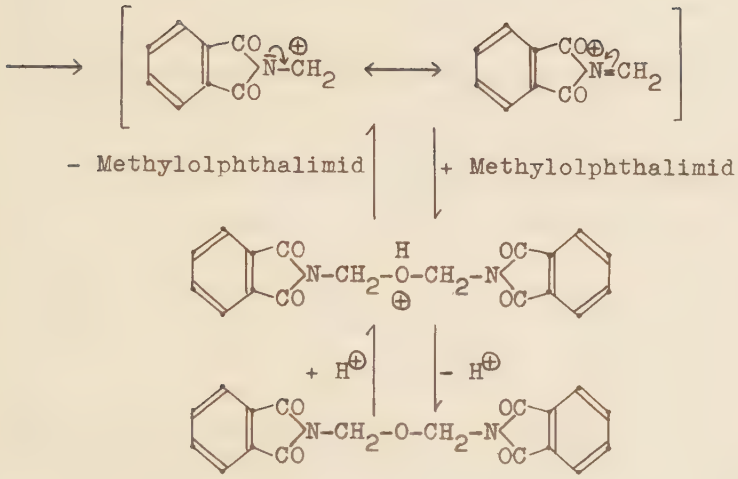
I) R=R'= C_6H_5 II) R= C_6H_5 R'= CH_3 III) R=R'= CH_3

Bei der Umsetzung von Malonester mit Methylolphthalimid kann, wie S.R.Buc [35] gezeigt hat, kein Kondensationsprodukt isoliert werden. Die Nacharbeit ergab, daß es sich bei dem von Buc nicht identifizierten Reaktionsprodukt um Methylen-bis-phthalimid handelt. Hier reagiert also das Methylolamid mangels eines geeigneten nucleophilen Reaktionspartners mit dem Phthalimid, das durch teilweisen Zerfall des Methylolamids im Reaktionsgemisch vorhanden ist:

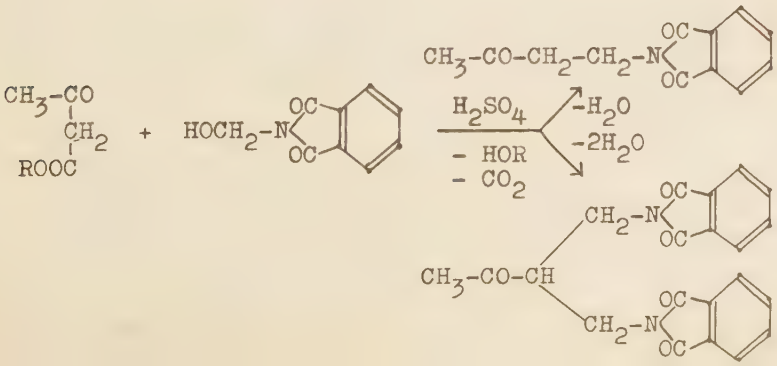


Bei erfolgreichen Amidomethylierungen werden solche Methylen-bis-amide nur in untergeordnetem Maße oder gar nicht gebildet. Das Auftreten von Methylen-bis-phthalimid ist insofern bemerkenswert, als man bisher beim relativ stabilen Methylolphthalimid in saurer Lösung nur mit der Bildung von Diphthalimido-dimethyläther [36] gerechnet hat:





Acetessigester, der seiner Struktur nach zwischen Acetylaceton und Malonester steht, ergibt bei der Umsetzung mit Methylolphthalimid in konzentrierter Schwefelsäure in geringer Ausbeute ein Gemisch zweier Substanzen. Die Analysen-Ergebnisse deuten auf Mono- und Diphthalimidomethyl-aceton hin. Unter der Wirkung der konzentrierten Schwefelsäure findet neben der Kondensation Verseifung des Esters und Decarboxylierung (Ketonspaltung) statt:



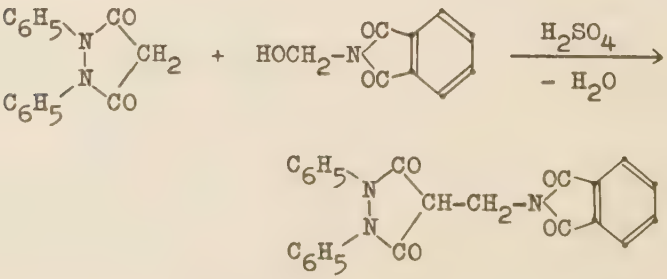
Die unterschiedliche Reaktivität von Acetylaceton, Acetessigester und Malonester steht im Prinzip mit der von S.Hünig und O.Boes [37] aufgestellten "Reaktivitätsreihe aktiver Methylenverbindungen" in Einklang. Mit ihrer Hilfe läßt sich die Reaktivität von Methylenverbindungen $X\text{-}CH_2\text{-}Y$ abschätzen, wobei X und Y gleiche oder verschiedene Substituenten sein können, deren aktivierende Wirkung in folgender Reihe zunimmt:

$$C_6H_5\text{-} \langle\langle CH_3\text{-}SO\text{-} \langle CH_3\text{-}SO_2\text{-} \langle HO\text{-}\overset{O}{C}\text{-} \langle H_2N\text{-}\overset{O}{C}\text{-} \langle H_5C_2O\text{-}\overset{O}{C}\text{-} \langle$$

$$N{\equiv}C\text{-} \langle CH_3\text{-}\overset{O}{C}\text{-} \langle H\text{-}\overset{O}{C}\text{-} \langle O_2N\text{-}$$

Es darf allerdings nicht übersehen werden, daß diese Reihe in einem p_H-Bereich von 2 bis 13 aufgestellt wurde, während die Kondensationen mit Methylolphthalimid in konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt werden, also unter Bedingungen, die die Nucleophilie der Kondensationspartner stark zurückdrängen. Im Fall des Acetessigesters wird darüberhinaus durch Ketonspaltung der Bau der Molekel grundlegend verändert und ein sicher nicht geringer Teil des Esters dadurch der Kondensationsreaktion entzogen.

Als nichtaromatische, heterocyclische ß-Dicarbonylverbindung konnte 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin [38] mit Methylolphthalimid in guter Ausbeute kondensiert werden:



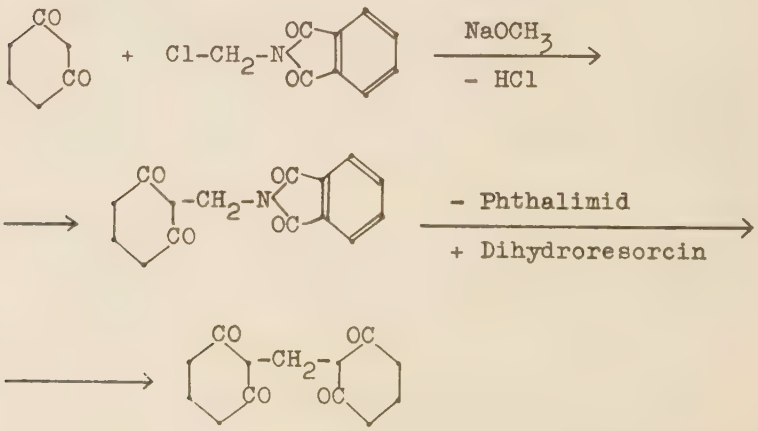
Alle bisher mit Methylolphthalimid beschriebenen Kondensationsversuche wurden in konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt, da alkoholische Salzsäure oder Eisessig/Zinkchlorid als Kondensationsmittel - im Gegensatz zu Umsetzungen mit anderen Methylolamiden - in diesen Fällen zu schwach wirken. Wie frühere Arbeiten gezeigt haben - so die Versuche mit Cyanessigestern und Nitrilen [34)35)], bei denen die Amidomethylierung an der zur Amidgruppe verseiften Nitrilgruppe stattfindet - und wie die Umsetzung mit Acetessigester verdeutlicht, hat die konzentrierte Schwefelsäure vielfach unerwünschte Nebenwirkungen, die dazu führen, daß die erwarteten Amidomethylverbindungen nicht erhalten werden.

Dem Ziel, diese Nebenreaktionen zu umgehen, diente eine Versuchsreihe, bei der Dihydroresorcin, Dimedon, Dibenzoylmethan, Benzoylaceton, Acetylaceton, Acetessigester, Malonester und 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin in absolutem Dioxan mit Methylolphthalimid unter Katalyse von Bortrifluorid umgesetzt wurden. Anlaß dazu gaben Kondensationsversuche von Dihydroresorcin und Dibenzoylmethan mit Methylolbenzamid, bei denen sich unter der Wirkung von Bortrifluorid-ätherat in guter Ausbeute die Amidomethyl-Derivate bildeten. Die angestrebten Kondensationen mit Methylolphthalimid gelangen dagegen nicht. Bei Aufarbeitung der Ansätze (Hydrolyse mit Natriumacetatlösung) wurden im Falle wasserunlöslicher ß-Dicarbonylverbindungen diese wieder ausgefällt. Aus einigen Reaktionsgemischen wurde außerdem eine Verbindung erhalten, bei der es sich dem Schmelzpunkt nach um Diphthalimido-dimethyläther handelt.

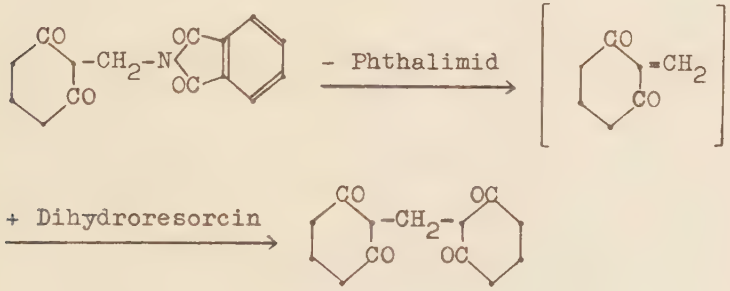
III. Kondensationsversuche mit Amidomethyl-Verbindungen.

Wie bereits beschrieben, ist 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin durch Kondensation von Dihydroresorcin mit Methylolphthalimid leicht zugänglich. Beim Versuch, dieselbe Verbindung über die Amidomethylierung von Dihydroresorcin-natrium mit N-Chlormethylphthalimid [39] bzw. mit N-Dimethylaminomethyl-phthalimid-iodmethylat [40)41] zu gewinnen, entstanden nur Phthalimid und Methylen-bis-dihydroresorcin.

Der Verlauf der Umsetzungen ist wohl so zu erklären, daß die intermediär gebildete Amidomethylverbindung mit noch nicht umgesetztem Dihydroresorcin unter Eliminierung von Phthalimid und Bildung von Methylen-bis-dihydroresorcin weiterreagiert:

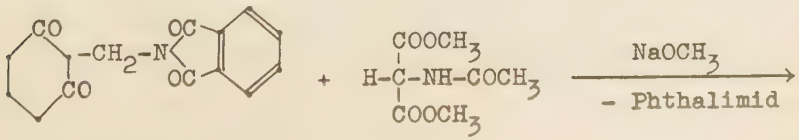


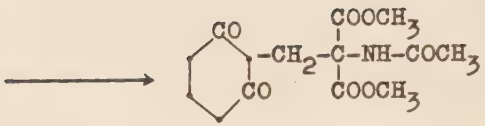
Die zweite Phase der Reaktion kann mit einer Verdrängung des Phthalimids durch Dihydroresorcin gedeutet werden, wobei 2-Methylen-dihydroresorcin als Michael-Acceptor intermediär anzunehmen wäre:



Bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen, d.h. wenn ein Überschuß an Dihydroresorcin vermieden wird, ist die als Zwischenstufe angenommene Phthalimidomethyl-Verbindung faßbar.

Die aus dem Reaktionsverlauf gezogenen Schlüsse haben zur Entwicklung einer neuen Methode zur Darstellung unsymmetrischer C-C-C-Kondensationsprodukte geführt [42]. 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin kondensiert nicht nur mit Dihydroresorcin, sondern in gleicher Weise mit anderen CH-aciden Verbindungen. Die Reaktionspartner werden dazu einige Stunden in Gegenwart äquivalenter Mengen Natriummethylat in Methanol gekocht. So erhält man den Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester aus 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin und Acetaminomalonsäure-dimethylester in 82-proz. Ausbeute:

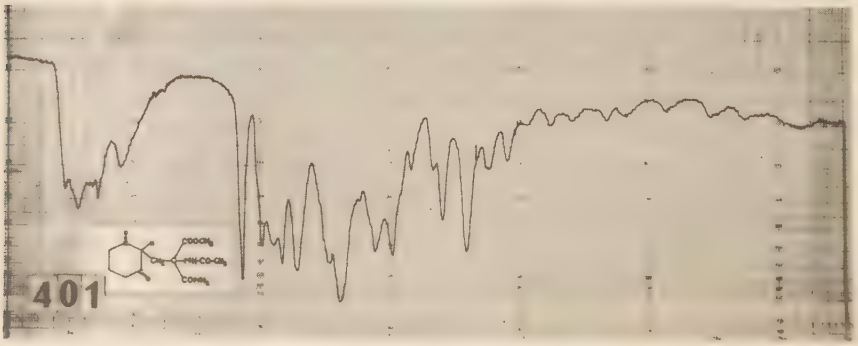




Weitere Umsetzungen wurden durchgeführt mit:

CH-acide Komponente	% Ausbeute
Benzylmalonsäure-diäthylester	20,2
Acetaminocyanessigsäure-methylester	53,7
Phenylcyanessigsäure-äthylester	73,6
Methylacetessigsäure-äthylester	47,2
Nitro-cyclohexan	47,4

Im Fall der Reaktion mit Acetamino-cyanessigester treffen die Analysenwerte zu unter der Annahme, daß bei der Aufarbeitung eine Verseifung der Nitrilgruppe zur Carbonamidgruppe eingetreten ist. Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt dementsprechend keine Nitrilbande:



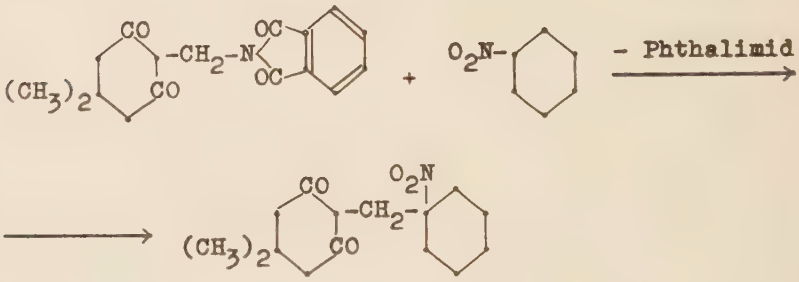
Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-mono-methylester-mono-amid (aufgenommen in KBr)

Im Gegensatz zu diesen Kondensationen mit 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin verlaufen Umsetzungen mit der analogen 2-Benzamidomethyl-Verbindung erfolglos. Die Reaktionspartner werden auch bei Anwendung höherer Alkalikonzentrationen stets unverändert zurückerhalten. Entscheidend für das Gelingen der Kondensationen scheint demnach eine hohe Acidität des der Amidomethyl-Verbindung zugrunde liegenden Amids, die bei Phthalimid zweifellos größer ist als bei Benzamid. Darüberhinaus ist das Phthalimid-Anion durch Mesomeriemöglichkeit des freien Elektronenpaares am Stickstoff mit zwei Carbonylgruppen wohl weniger nucleophil als das des Benzamids und kann deshalb leichter aus dem Amidomethyl-dihydroresorcin verdrängt werden. Von H.Hellmann und H.P.Wiedemann [43] mit Sulfamidomethyl-dihydroresorcinen erfolgreich durchgeführte Umsetzungen sprechen auch dafür, daß vor allem die Amidomethyl-Verbindungen stark acider Amide zum Austausch befähigt sind.

Kondensationen mit Amidomethyl-Verbindungen sind besonders dann von praktischer Bedeutung, wenn die entsprechenden kondensationsfähigen Aminomethyl-Verbindungen ("Mannich-Basen") instabil und daher nicht in Substanz faßbar sind. Dies ist zum Beispiel bei unsubstituierten ß-Diketonen [44], Malonestern [45], Acetessigestern [46], Cyanessigestern [47-49] und Nitroessigestern der Fall. Wie im vorhergehenden Abschnitt dargelegt wurde, sind die Phthalimidomethyl-Derivate mehrerer ß-Diketone jetzt zugänglich geworden.

So reagiert auch 2-Phthalimidomethyl-dimedon mit CH-aciden Partnern unter Freisetzen von Phthalimid und Bildung der unsymmetrischen Kondensationsprodukte. Die Umsetzung mit Acetaminomalonester wurde in absolutem Methanol, in absolutem Äthanol und, nach Vorbildung des Natriumsalzes der Amidomethyl-Verbindung, auch in absolutem Dioxan durchge-

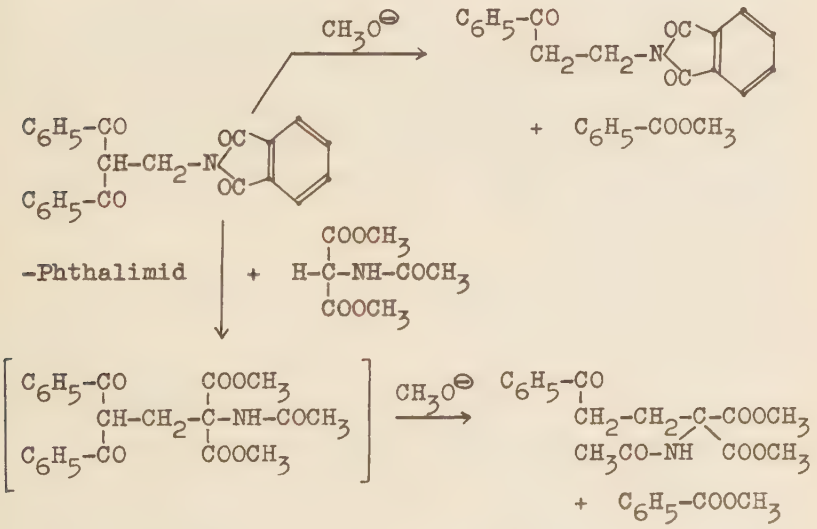
führt. Weiterhin wurden Benzylmalonester und Nitro-cyclohexan erfolgreich in die Reaktion eingesetzt.



Die Kondensationsversuche mit Phthalimidomethyl-Derivaten aliphatischer ß-Diketone verliefen nicht in der gleichen Weise wie diejenigen mit Phthalimidomethyl-dihydroresorcinen. Während der Cyclohexandionring unter den Bedingungen der Austauschreaktion völlig stabil ist, erleiden die Amidomethylderivate von Dibenzoylmethan und Benzoylaceton dabei eine Säurespaltung. Beim Phthalimidomethyl-acetylaceton wurde auch das Produkt der Säurespaltung - ß-Phthalimidoäthyl-methyl-keton - in keinem Fall gefaßt. Wird die Verbindung für sich drei Stunden in absolutem Methanol unter Katalyse von wenig Kaliumcarbonat gekocht, so kann neben braunen Zersetzungsprodukten nur Phthalimid isoliert werden. Die Substanz scheint demnach in alkalischer Lösung ausschließlich unter Eliminierung des Amids zu zerfallen:

Im einzelnen führten die Versuche zu folgenden Ergebnissen:

1) 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan (Phthalimidomethyl-dibenzoylmethan) liefert bei der Umsetzung mit Acetaminomalonester unter Katalyse der äquivalenten Menge Methylat ß-Phthalimido-propiophenon, daneben Phthalimid und α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-benzoyl-buttersäuremethylester. Der gebildete Benzoesäureester ist am Geruch zu erkennen:

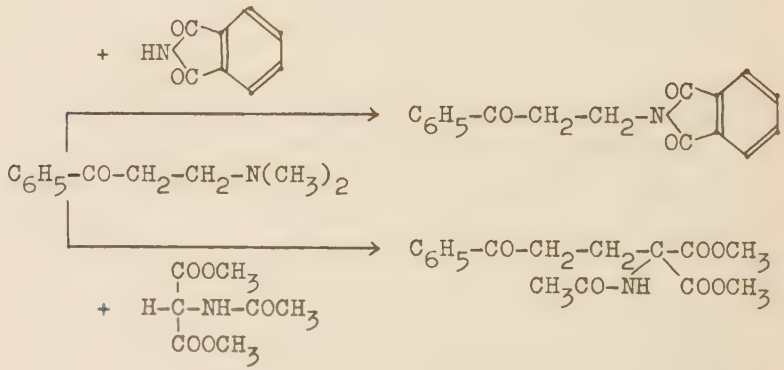


Der Austausch von Phthalimid gegen Acetaminomalonester findet also in beschränktem Maße tatsächlich statt. Gleichzeitig unterliegen aber Ausgangs- und Kondensationsprodukt der Säurespaltung. Das gebildete ß-Phthalimido-propiophenon ist offensichtlich zur Weiterreaktion mit Acetaminomalonester nicht befähigt, obwohl der zur Amid-Eliminierung nötige, ß-ständige Wasserstoff vorhanden ist. Es fehlt dagegen die starke Aktivierung dieses Wasserstoffs

durch zwei Carbonylgruppen, wie sie im Ausgangsprodukt gegeben ist.

Eine Beeinflussung der Reaktion in günstigem Sinne konnte durch Herabsetzen der Alkalimenge nicht erreicht werden. Im Gegenteil, die Ausbeute an ß-Phthalimido-propiophenon scheint dadurch gesteigert zu werden. Vielleicht liegt das daran, daß ein Äquivalent Alkali seiner katalytischen Aufgabe durch Salzbildung mit der Amidomethyl-Verbindung entzogen wird. Man hätte also mindestens ein Äquivalent Alkali in die Reaktion einzusetzen.

Die Struktur von ß-Phthalimido-propiophenon und α-Carbmethoxy- α-acetamino- γ-benzoyl-buttersäureester wurde durch Synthese von Vergleichsprodukten sichergestellt. Zu diesem Zweck wurde ß-Dimethylamino-propiophenon [50)51)] (Acetophenon-Mannichbase) mit Phthalimid bzw. Acetaminomalonester umgesetzt:

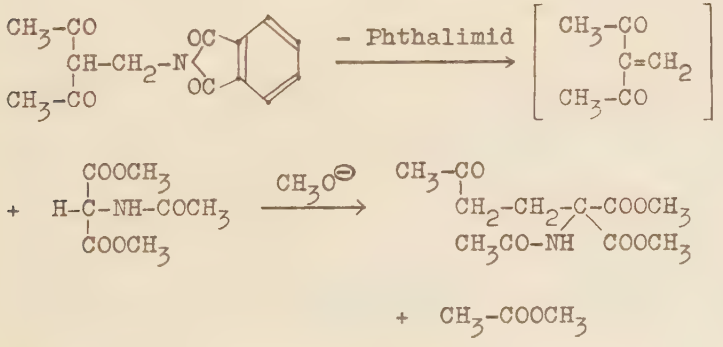


Weitere Kondensationsversuche mit Phthalimidomethyldibenzoylmethan unter Verwendung anderer CH-acider Partner waren ergebnislos.

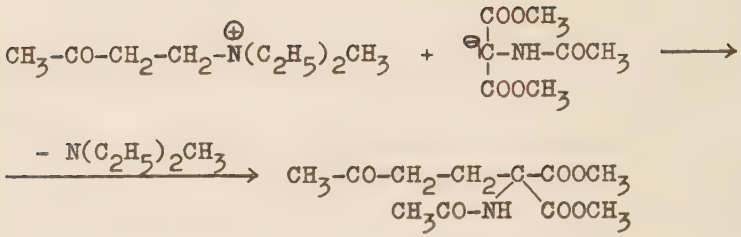
2) Mit 1-Benzoyl-1-acetyl-2-phthalimido-äthan (Phthal-

imidomethyl-benzoylaceton) durchgeführte Umsetzungen verliefen völlig unbefriedigend und unübersichtlich. Bei einem Ansatz mit Acetaminomalonester konnte außer ß-Phthalimido-propiophenon und Phthalimid kein definiertes Produkt isoliert werden.

3) Die Umsetzung von 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan (Phthalimidomethyl-acetylaceton) mit Acetaminomalonester wurde in 0,01-molaren Ansätzen unter Katalyse von 230, 50 und 20 mg Natrium und einer Reaktionsdauer von acht bzw. fünf Stunden durchgeführt. Unabhängig von Alkalimenge und Reaktionszeit wurden jeweils ca. 1 g stark verunreinigtes Phthalimid und etwa 0,3 g Reaktionsprodukt erhalten. Die Analyse paßt auf α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-acetyl-buttersäuremethylester. ß-Phthalimidoäthylmethyl-keton wird, wie bereits erläutert, nicht gefaßt.

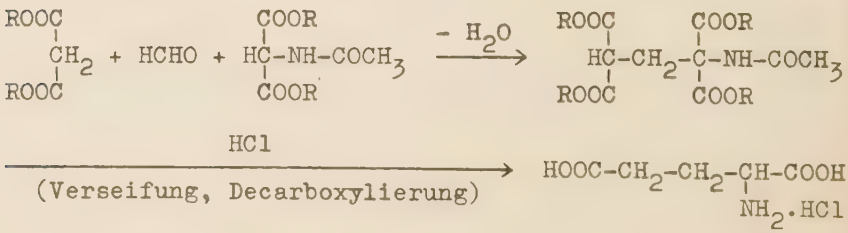


Die Struktur des Umsetzungsprodukts wurde auch hier durch ein Vergleichspräparat sichergestellt. Das Natriumsalz des Acetaminomalonesters wurde dazu mit dem Jodmethylat von 1-Diäthylamino-butanon-(3) [52)53)] (Aceton-Mannichbase) alkyliert:

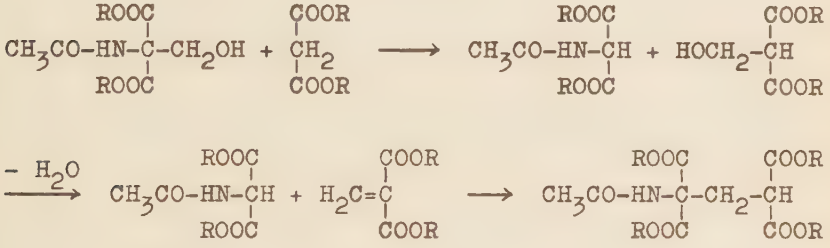


Bei weiteren Kondensationsversuchen von Phthalimidomethyl-acetylaceton mit Phenylcyanessigester und Nitrocyclohexan konnte kein Austauschprodukt isoliert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Kondensationen mit Amidomethylverbindungen bisher nur bei den Amidomethyl-dihydroresorcinen befriedigend verlaufen. Gerade in ihrem Fall aber scheint die Reaktion von Bedeutung, denn bei der großen Tendenz von Dihydroresorcin und Dimedon, mit Formaldehyd die Methylen-bis-Verbindungen zu bilden, sind die Aussichten für eine erfolgreiche unsymmetrische "Eintopfkondensation", d.h. die direkte Umsetzung von Dihydroresorcin bzw. Dimedon mit Formaldehyd und Ester, recht gering. Die einzige, bisher beschriebene Umsetzung dieser Art ist die Glutaminsäure-Synthese durch Kondensation von Malonester, Formaldehyd und Acetaminomalonester von H.Hellmann und F.Lingens [54]:



Auch die Umsetzung von Hydroxymethylen-acetaminomalonester mit Malonester führt zu Methylenmalonester-acetaminomalonester [54]. Sie verläuft wahrscheinlich in der Weise, daß der Hydroxymethylen-acetaminomalonester zuerst seinen Formaldehyd auf den Malonester überträgt. Der Hydroxymethylen-malonester spaltet Wasser ab, und der gebildete Methylen-mono-malonester addiert schließlich den Acetaminomalonester:



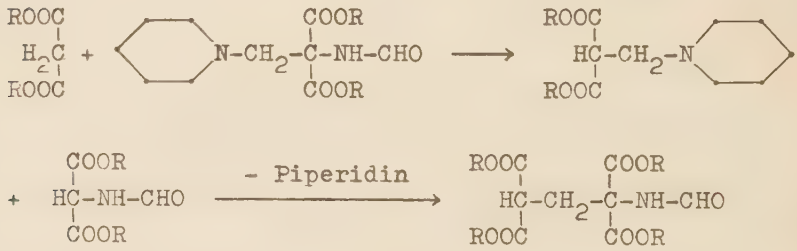
Wird an Stelle von Malonester Dimedon in die Reaktion eingesetzt, so bildet sich nach Übertragung des Formaldehyds kein unsymmetrisches Kondensationsprodukt sondern ausschließlich Methylen-bis-dimedon.

Da, wie bereits gesagt wurde, Mannich-Basen von ß-Diketonen nicht in Substanz faßbar sind, ist eine Darstellung der betrachteten Verbindungen von dieser Seite her nicht möglich.

Die Mannich-Basen monosubstituierter methylenaktiver Ester [49)55-57] sind zur Alkylierung von Dihydroresorcin bzw. Dimedon nicht geeignet, da ihnen das für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus notwendige, zum Aminstickstoff ß-ständige Wasserstoffatom fehlt. Ebensowenig sind die quartären Salze dieser Mannich-Basen zu einer echten C-Alkylierung fähig, da bei Abspaltung von Trialkylamin

intermediär keine resonanzstabilisierten Carbenium-Ionen entstehen können.

Schließlich käme eine Synthese unter Ausnutzung der "Transaminomethylierung" in Betracht, die für die N-Dialkylaminomethyl-phthalimide bereits in der Einleitung beschrieben wurde. H.Hellmann, G.Hallmann und F.Lingens [58] erhielten z.B. aus Malonester und Piperidinomethylformaminomalonester unter Abspaltung von Piperidin Methylenmalonester-formaminomalonester. Sie konnten zeigen, daß primär die Esterbase ihren Piperidinomethyl-Rest auf den unsubstituierten Malonester überträgt und erst die dabei intermediär entstehende Malonester-Mannich-Base mit dem freigewordenen Formaminomalonester nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus kondensieren kann:



Eine derartige Umsetzung läßt sich auch mit Dihydroresorcin (Dimedon) formulieren. Allerdings muß nach den bisherigen Erfahrungen damit gerechnet werden, daß die Dihydroresorcin- (Dimedon-) Mannichbase - falls sie im Reaktionsknäuel gebildet werden sollte - nach Aminabspaltung nicht Acylaminomalonester sondern Dihydroresorcin (Dimedon) zur Methylen-bis-Verbindung addiert.

Die zur Klärung der Frage durchgeführten Versuche gaben unter den gewählten Bedingungen keine eindeutige Ant-

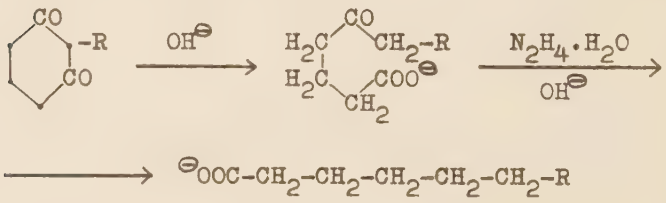
wort. Dihydroresorcin (Dimedon) wurde in absolutem Toluol unter Katalyse von Natriumhydroxyd mit der äquivalenten Menge Dimethylaminomethyl-acetaminomalonester umgesetzt. Auffällig war, daß die zunächst kräftig einsetzende Aminentwicklung nach 50 % praktisch aufhörte. Man könnte diese Erscheinung mit der Bildung der Methylen-bis-Verbindung erklären, denn bei diesem Reaktionsverlauf ist nach 50 % Umsatz kein Dihydroresorcin (Dimedon) mehr im Reaktionsgemisch vorhanden. Aus den bei der Aufarbeitung erhaltenen Schmieren konnten aber weder die Methylen-bis-Verbindung noch unsymmetrisches Kondensationsprodukt isoliert werden.

Nach allen Überlegungen dürfte die präparative Darstellung unsymmetrischer Kondensationsprodukte aus Dihydroresorcin bzw. Dimedon, Formaldehyd und monosubstituierten methylenaktiven Partnern nur über die Kondensation mit Amidomethyl-dihydroresorcin bzw. -dimedon befriedigend verlaufen.

IV. Versuche zur Darstellung langkettiger Aminosäuren, ausgehend von Amidomethyl-dihydroresorcinen und deren Kondensationsprodukten mit Acetaminomalonester.

1) Ringspaltungsversuche in alkalischem Medium.

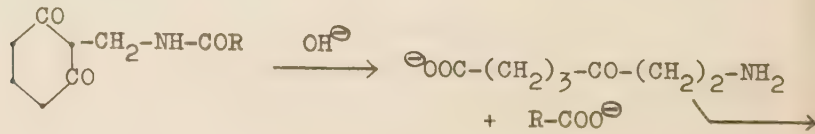
H.Stetter und Mitarbeiter beschreiben seit 1952 in zahlreichen Arbeiten eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren [59-72]. Sie besteht im Prinzip in einer Substitution des Dihydroresorcins in 2-Stellung, Säurespaltung zu den entsprechenden Ketosäuren und Reduktion nach Wolff-Kishner [73]:



$$\longrightarrow {}^{\ominus}OOC\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}R$$

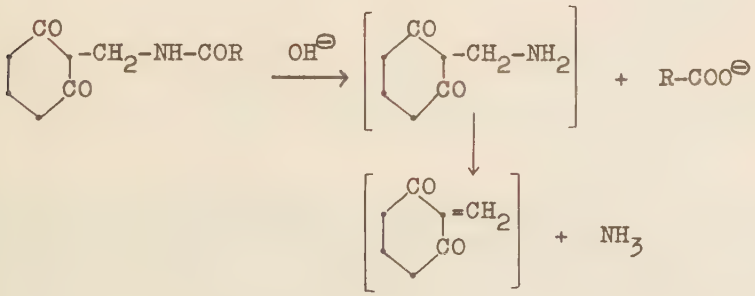
Säurespaltung und Reduktion können in einem Schritt durchgeführt werden.

Ausgehend von 2-Amidomethyl-dihydroresorcinen sollte nach der Stetter'schen Methode die ω-Amino-önanthsäure darstellbar sein:



$$\xrightarrow[OH^{\ominus}]{N_2H_4 \cdot H_2O} {}^{\ominus}OOC\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$$

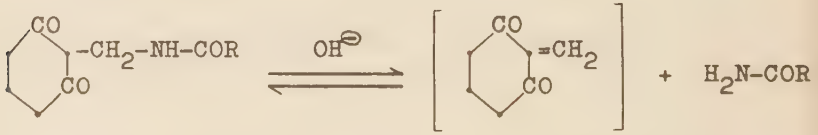
Die Verhältnisse sind hier infolge mehrerer Reaktionsmöglichkeiten komplizierter als bei den 2-Alkyl-dihydroresorcinen. Neben der gewünschten Säurespaltung des Cyclohexandion-Ringes muß mit der Abspaltung des N-Acylrestes gerechnet werden. Erfolgt diese vor Öffnung des Ringes, so entsteht die instabile Ammoniak-Mannichbase des Dihydroresorcins, die sich unter Ammoniak-Abgabe zersetzen dürfte:



Selbst unter der Annahme, daß die Ringöffnung den ersten Schritt der Reaktion bildet, darf noch nicht mit einem erfolgreichen weiteren Verlauf gerechnet werden. Es ist fraglich, ob die zunächst entstehende δ-Keto-ω-amino-önanthsäure bzw. ihr Hydrazon unter den scharfen Bedingungen der Reaktion stabil sind. Das Hydrochlorid dieser Amino-keto-säure ist, wie noch gezeigt wird, auf anderem Wege zugänglich geworden. Die Überführung desselben in die freie Säure gelang dagegen nicht.

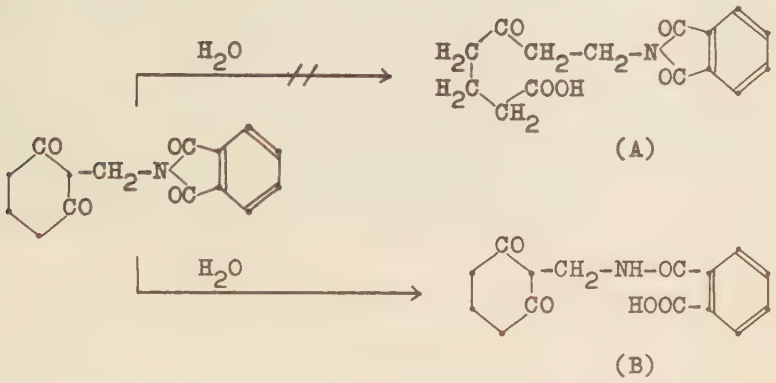
Die im vorhergehenden Abschnitt behandelten Kondensationsversuche mit Amidomethyl-Verbindungen ergaben, daß

die 2-Amidomethyl-dihydroresorcine als Addukte von Amiden an 2-Methylen-dihydroresorcin aufgefaßt werden können. H.Stetter, der seine 2-Alkyl-dihydroresorcine teilweise durch Michael-Addition von Dihydroresorcin an Verbindungen mit aktivierter Doppelbindung gewonnen hat [65)66)69)], erhielt unter den Bedingungen der Säurespaltung in einigen Fällen Rückspaltung zu den Ausgangsstoffen. Dies ist verständlich, denn die Michael-Addition ist eine alkalisch katalysierte Gleichgewichts-Reaktion. Prinzipiell muß auch bei den 2-Amidomethyl-dihydroresorcinen in alkalischem Milieu die Möglichkeit einer rückläufigen Michael-Addition diskutiert werden:

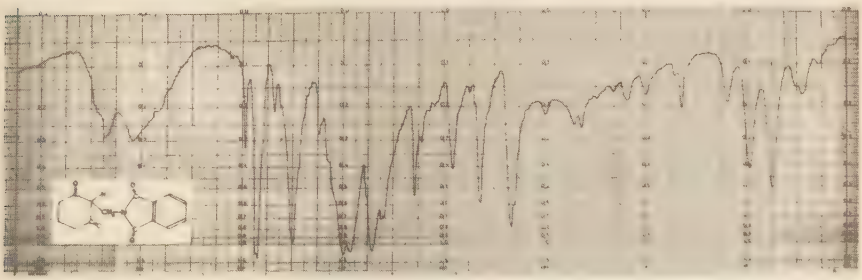


Die durchgeführten Versuche kamen bei Anwendung des Stetter'schen "Eintopf-Verfahrens", d.h. gleichzeitiger Umsetzung von 2-Benzamidomethyl- bzw. 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin mit Alkali und Hydrazinhydrat in Diäthylenglykol, über einen papierchromatographischen Nachweis der ω-Amino-önanthsäure nicht hinaus. Ebensowenig gelang es, die Reaktion in zwei Schritten durchzuführen und zunächst die Stufe der Ketosäure zu erreichen. Wurde 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin mit 5- bzw. 2,5-proz. wäßrig-methanolischer Natronlauge gekocht, so entwickelte sich deutlich Ammoniak. Die Aufarbeitung der Ansätze lieferte neben unveränderter Ausgangssubstanz nur Benzoesäure und Zersetzungsprodukte. 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin, in gleicher Weise behandelt, ergab in etwa 40-proz. Ausbeute

eine neue Verbindung, bei der es sich nach dem IR-Spektrum um 2-(o-Carboxy-benzoylaminomethyl-)-dihydroresorcin und nicht um δ-Keto-ω-phthalimido-hexancarbonsäure handelt:



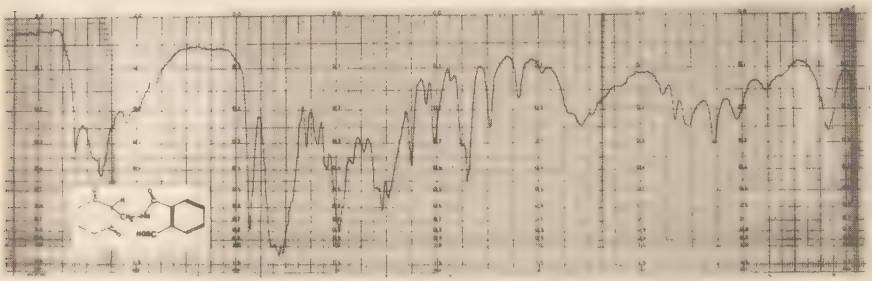
Im Spektrum der Ausgangsverbindung liegen bei 5,65 μ und 5.83 μ die Banden der Phthalimid-Gruppierung:



2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin (aufgenommen in KBr)

Im Spektrum des Reaktionsprodukts fehlen diese Banden, dagegen tritt bei 3 μ eine N-H-Schwingung auf. Bei 5,83 μ liegen die beiden Ketovalenz-Schwingungsbanden. Starke

Assoziationsbanden zwischen 3 und 4 μ sprechen für eine Aufspaltung im Sinne der Formel (B):

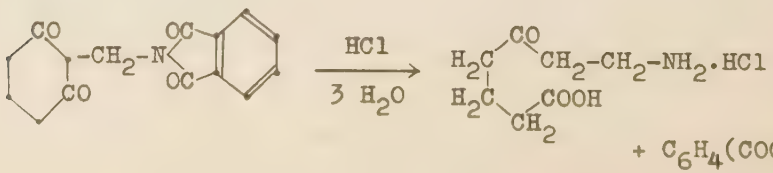


2-(o-Carboxy-benzoylaminomethyl-)-dihydroresorcin (aufgenommen in KBr)

Die experimentellen Befunde ergeben, daß beim Einstufen-Verfahren die zur ω-Amino-önanthsäure führende Reaktionsfolge nur in ganz untergeordnetem Maße abläuft. Als Hauptreaktion ist nach den Ergebnissen der Säurespaltungsversuche die primäre Abspaltung der N-Acylgruppe anzusehen.

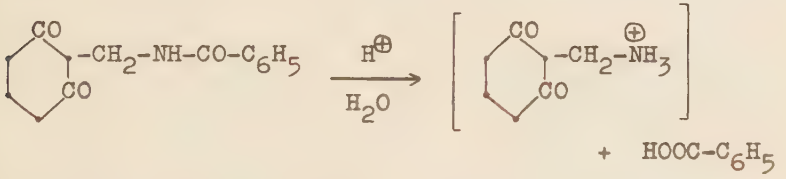
2) Ringspaltungsversuche in saurem Medium.

Im Anschluß an die erfolglosen Untersuchungen in alkalischem Medium wurde das Verhalten der Amidomethyl-dihydroresorcine und ihrer Austauschprodukte mit Acetaminomalonester beim Kochen mit Salzsäure studiert. Es zeigte sich, daß 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin bei dreistündigem Kochen in konzentrierter Salzsäure glatt in Phthalsäure und δ-Keto-ω-amino-önanthsäurehydrochlorid (Ausbeute 75 % d.Th.) gespalten werden kann:

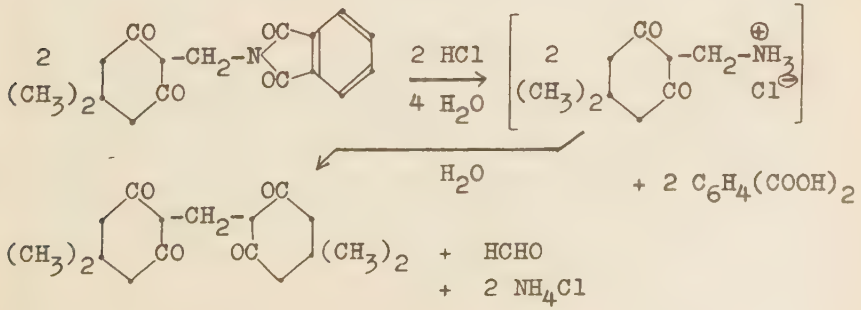


Die Verbindung gibt sehr leicht ein gut kristallisiertes Semicarbazon.

2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin zersetzt sich bei den Spaltungsversuchen auch bei Anwendung von Salzsäure geringerer Konzentration in unübersichtlicher Weise. Dieses Verhalten ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Benzoesäure leichter als Phthalsäure und daher vor Öffnung des Cyclohexandion-Rings abgespalten wird. Dabei resultiert wieder die instabile Ammoniak-Mannichbase des Dihydroresorcins:

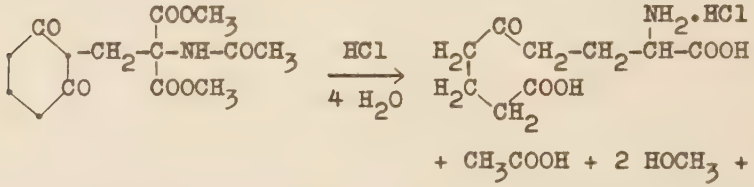


2-Phthalimidomethyl-dimedon lieferte nach fünfstündigem Kochen in konzentrierter Salzsäure Methylen-bis-dimedon, Phthalsäure, Formaldehyd und Ammoniumchlorid. Wie bei der vorhergehenden Umsetzung ist anzunehmen, daß die Phthalsäure vor Hydrolyse des Ringes abgespalten wird und die Ammoniak-Mannichbase des Dimedons unter Bildung von Methylen-bis-dimedon, Formaldehyd und Ammoniumchlorid zerfällt:



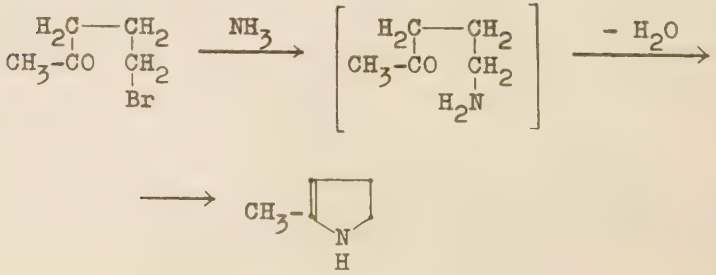
Das Versuchsergebnis zwingt zu dem Schluß, daß der Dimedonring in saurer Lösung unter Bedingungen, die zur Aufspaltung der entsprechenden Dihydroresorcin-Derivate ausreichen, nicht geöffnet wird.

Während die saure Spaltung von 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin zu einer Amino-keto-säure mit ß-Aminoketon-Struktur führt, müßte eine entsprechende Spaltung beim Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester eine Dicarbonsäure ergeben, bei der Amino- und Keto-Gruppe in γ-Stellung zueinander stehen:

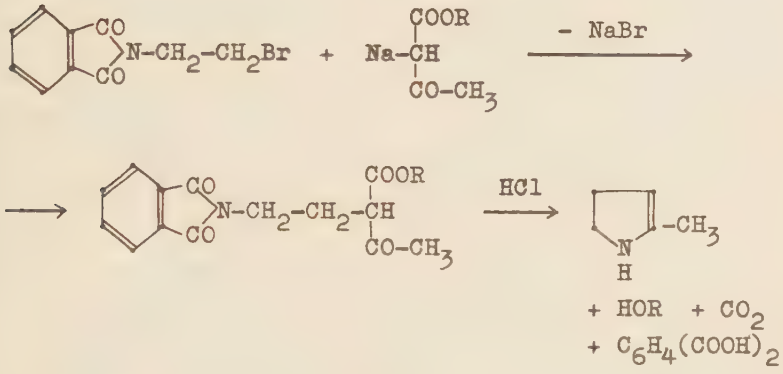


$$+ CH_3COOH + 2\ HOCH_3 + CO_2$$

Durch Arbeiten von R.Hielscher [74] einerseits und S.Gabriel und J.Colman [75)76)77)] andererseits ist aber schon lange bekannt, daß bei Versuchen, γ-Aminoketone darzustellen, die um ein Wasser ärmeren Pyrrolin-Derivate erhalten werden. R.Hielscher [74] gewann so 2-Methyl-Δ^2-pyrrolin durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Methyl-(γ-brompropyl)-keton:



Die gleiche Verbindung erhielt S.Gabriel [76], als er das Kondensationsprodukt von N-(ß-Bromäthyl)-phthalimid mit Natrium-acetessigester in 20-proz. Salzsäure kochte:

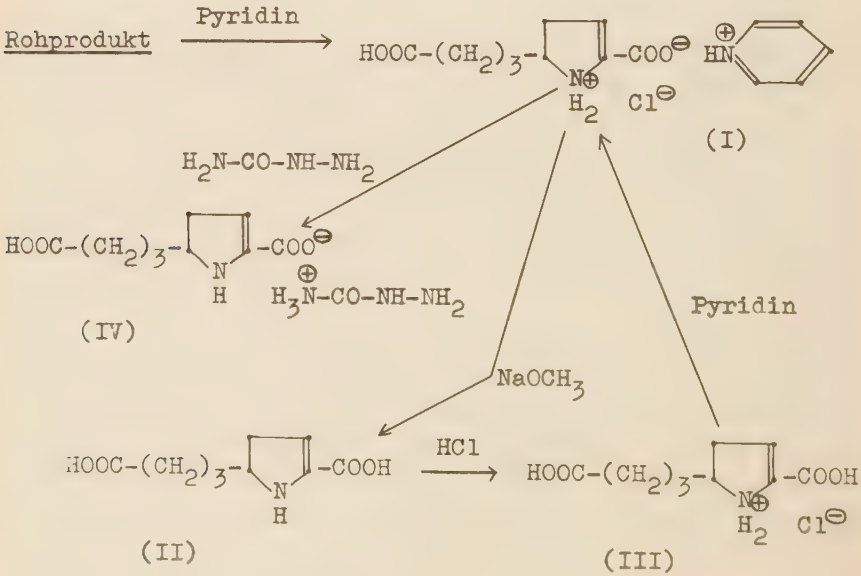


Die Untersuchungen an den Austauschprodukten führten zu ähnlichen Ergebnissen.

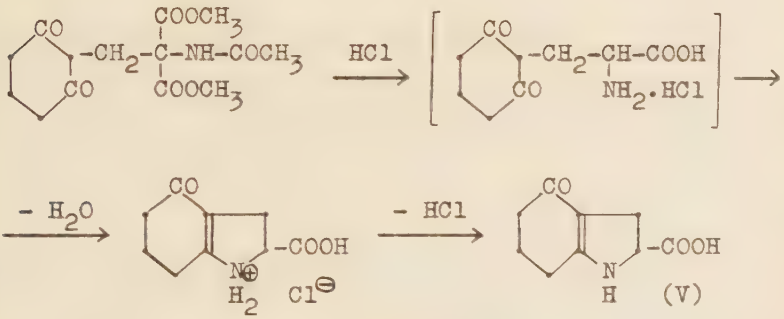
Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester wurde einige Stunden in halbkonzentrierter Salzsäure gekocht und das Reaktionsgemisch dann stark eingeengt. Eine Probe des Rohprodukts zeigte im Papierchromatogramm Auftrennung in zwei Substanzen. Sie konnten bei der weiteren Aufarbeitung des Ansatzes isoliert werden. Dazu wurde die absolut alkoholische Lösung des Rohprodukts mit Pyridin versetzt und eine Verbindung (I) ausgefällt, bei der es sich nicht um die α-Amino-δ-keto-azelainsäure sondern um ein Pyridin und Chlorid enthaltendes Produkt handelte. Umsetzung von (I) mit Natrium-methylat in absolutem Methanol lieferte eine Verbindung (II), deren Molekulargewicht und Analysenwerte auf (Aminosäure - 1 H_2O) passen. Durch Kochen mit 20-proz. Salzsäure wurde Verbindung (III), der Analyse nach ein

Hydrochlorid von (II), dargestellt. Danach kann es sich bei (II) nicht um das Lactam der α-Amino-δ-keto-azelainsäure handeln, was auch aus Gründen der Ringgröße (9 Glieder) unwahrscheinlich ist. Durch Umsetzung des Hydrochlorids (III) mit Pyridin wurde schließlich wieder Verbindung (I) erhalten. Verbindung (I) gibt mit Semicarbazid in geringer Ausbeute Derivat (IV), das sich im IR-Spektrum als Semicarbazidsalz erweist.

Analog den Befunden von Hielscher, Gabriel und Colman ist - wie noch durch weitere Versuche belegt wird - der fehlende Wassergehalt der Substanz (II) durch Ringschluß zwischen Amino- und Keto-Gruppe zur 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin--5-buttersäure zu erklären. Nach dem IR-Spektrum liegt die Doppelbindung des Fünfrings in Konjugation zum C=O der Carboxylgruppe. Für die beschriebenen Umsetzungen kann somit folgendes Reaktionsschema aufgestellt werden:

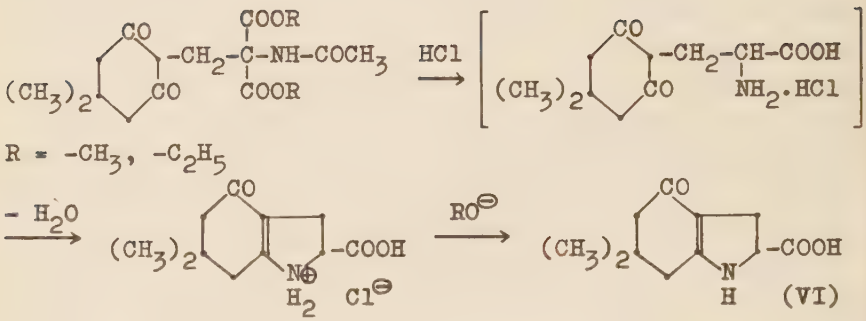


Aus der Mutterlauge der Pyridinfällung wurde noch eine zweite Verbindung isoliert, deren Analyse gegenüber der α-Amino-δ-keto-azelainsäure ein Defizit von zwei Molekülen Wasser aufweist. Diese Verbindung enthält demnach noch den intakten Sechsring, dem ein heterocyclischer Fünfring ankondensiert ist. Sie dürfte über die Stufe des ß-Dihydroresorcyl-alanins durch Ringschluß zwischen der Amino- und einer Keto-Gruppe entstanden sein und die Struktur einer 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) besitzen:



Verbindung (V) konnte durch Kochen mit Salzsäure nicht weiter zu (II) aufgespalten werden und scheidet somit als Vorstufe von (II) aus. Beide Verbindungen scheinen im Reaktionsgemisch stets nebeneinander zu entstehen, je nachdem, ob bei Bildung des Hetero-Ringes der Cyclohexandion-Ring bereits aufhydrolysiert ist oder nicht.

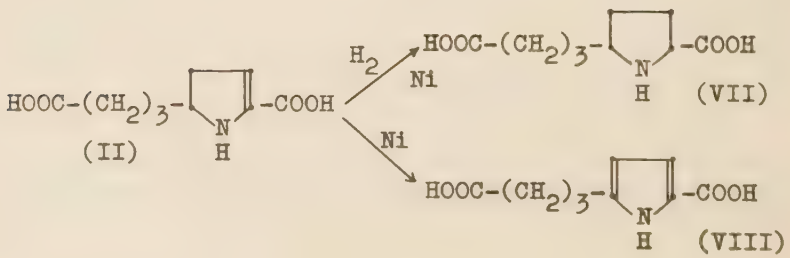
Die 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) (VI) konnte aus 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester gewonnen werden:



Bereits das Papierchromatogramm des Rohprodukts zeigt, daß beim Kochen des Dimedon-Derivats mit Salzsäure, abgesehen von Zersetzungsprodukten, nur eine Verbindung, das Hydrochlorid von (VI) gebildet wird. Wie schon beim 2-Phthalimidomethyl-dimedon erweist sich auch hier der Dimedonring als stabil.

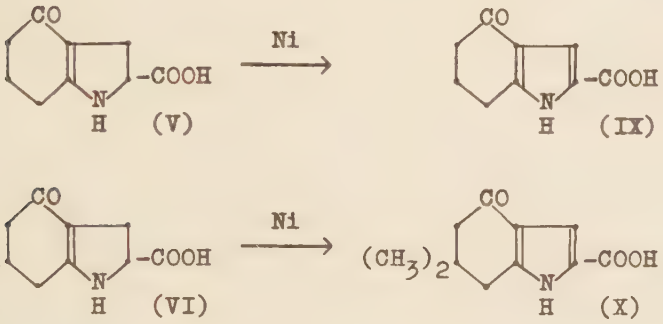
Zum Beweis der angegebenen Strukturen wurden folgende Umsetzungen durchgeführt:

Verbindung (II) wurde zum Pyrrolidin-Derivat hydriert und zum Pyrrol-Derivat dehydriert:



Die Dehydrierung zu (VIII) findet in geringem Maße auch bei der Hydrierung unter der dehydrierenden Wirkung des Katalysators statt.

Auch die Hexahydro-indolon-carbonsäuren konnten mit Raney-Nickel zu den Tetrahydro-Derivaten dehydriert werden:



Die Dehydrierungsprodukte (VIII), (IX) und (X) geben alle mit p-Dimethylamino-benzaldehyd die "Ehrlichsche Reaktion" auf Pyrrole, und zwar erst in der Hitze!

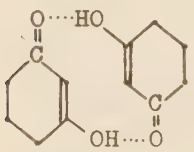
Die Ehrlichsche Reaktion [78] beruht auf der Bildung von Farbstoffen, deren Konstitution den Triphenylmethan-Farbstoffen nahe steht. Die Reaktion erfüllen fast ausnahmslos alle Pyrrol-Derivate, welche noch eine freie α-Stellung besitzen. Pyrrole ohne freie α-Stellung erfüllen die Reaktion nur, wenn sie dort labile Gruppen wie -COOR oder -COOH tragen und zwar unter Eliminierung dieser Gruppen, aber erst in der Hitze.

Zur Strukturaufklärung wurden auch UV- und IR-Spektren mit herangezogen:

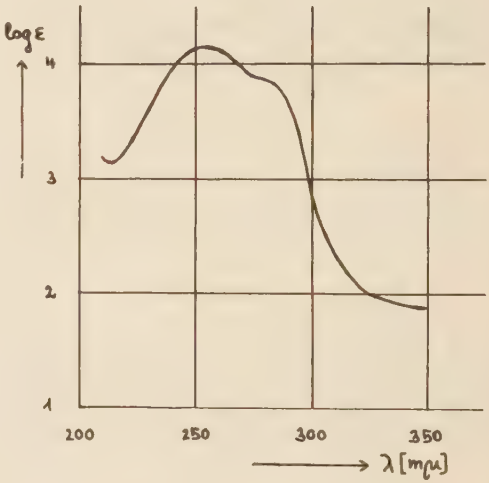
1) <u>UV-Spektren</u>

a) Die zu Vergleichszwecken aufgenommenen Spektren von Dihydroresorcin und Dimedon sind praktisch identisch.

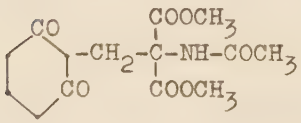
Sie zeigen - in Übereinstimmung mit den IR-Spektren - daß beide Verbindungen in der konjugierten Form (Enol-Enolat) vorliegen:



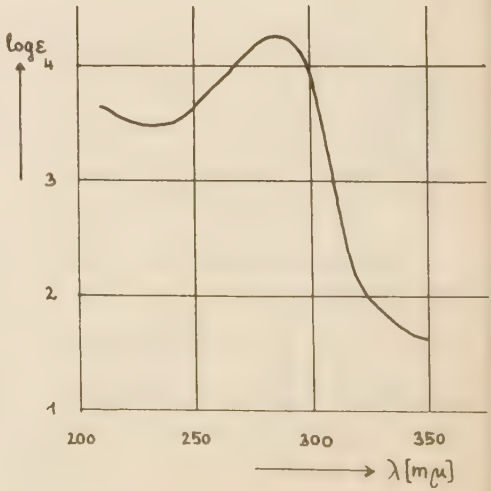
(aufgenommen in Äthanol)



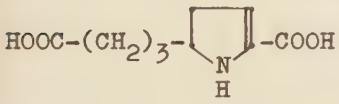
b) Das Spektrum des Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetamino-malonesters deutet auf eine durch Wasserstoff-Bindungen stabilisierte Enolform:

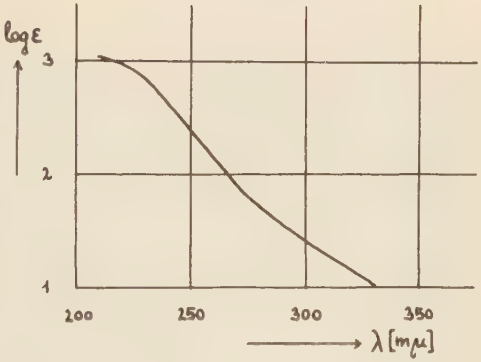


(aufgenommen in Äthanol)



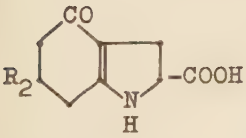
c) Das Spektrum der Verbindung (II) zeigt, daß mit Sicherheit kein Cyclohexandion-Ring mehr vorliegt, daß also die, der Analyse nach mögliche Struktur eines ß-Dihydroresorcyl-alanins ausscheidet. Dafür sprechen ja auch die experimentellen Befunde, daß ß-Dihydroresorcyl-alanin als γ-Aminoketon zumindest unter den gegebenen Reaktionsbedingungen instabil ist und unter Wasserabspaltung eine Hexahydro-indolon-carbonsäure bildet.



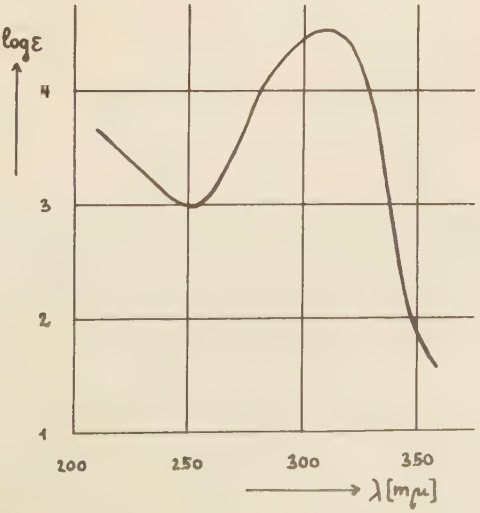


(aufgenommen in Äthanol)

d) Die UV-Spektren der Verbindungen (V) und (VI) sind praktisch identisch:



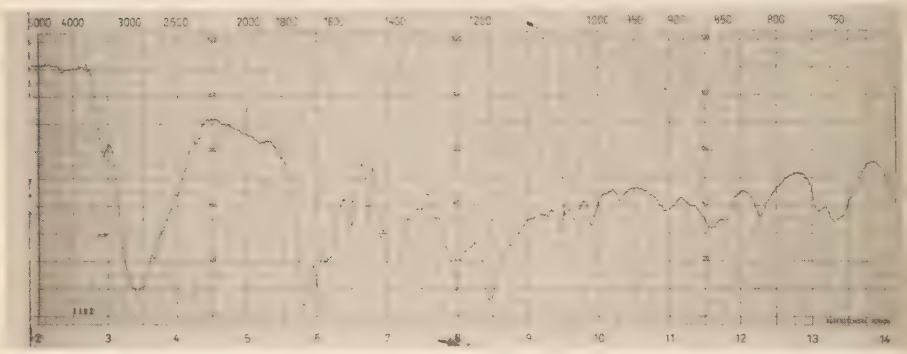
R = H, CH_3



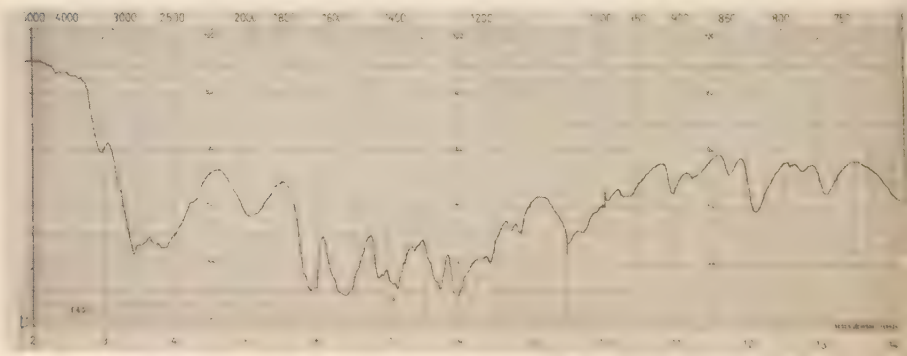
(aufgenommen in Äthanol)

2) IR-Spektren

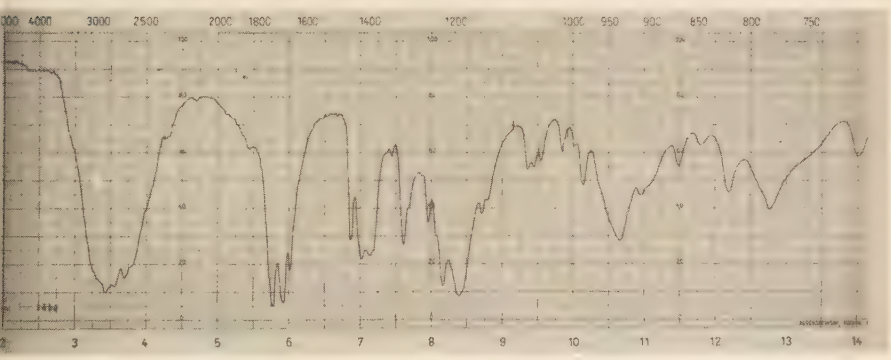
a) Das Spektrum der Verbindung (I) zeigt eine freie Carboxylgruppe bei 5,8 μ. Die Valenzschwingung der C=C-Bindung tritt bei 6,0 μ auf. Bei 6,15 μ könnte evtl. eine Carboxylatbande liegen.



b) Das Spektrum der Verbindung (II) zeigt Banden, die auf eine α-Aminosäure in Betainform hinweisen. Die Carboxylatbande liegt bei 6,35 μ. Die Bande bei 5,9 μ könnte evtl. einem konjugierten C=O zukommen. Ein nichtkonjugiertes C=O (Ketogruppe) scheint in der Verbindung nicht vorzuliegen.

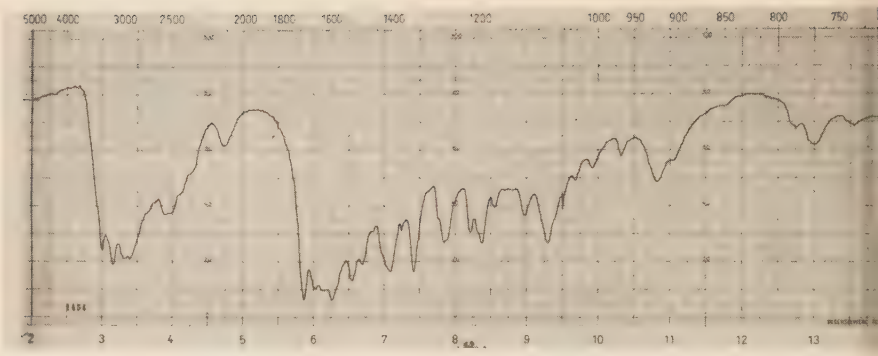


c) Das IR-Spektrum der Verbindung (III) läßt sich unter der Annahme des Hydrochlorids von (II) folgendermaßen erklären: Statt der Carboxylatbande tritt eine Bande bei 5,77 μ auf, die auf eine freie Carboxylgruppe hinweist. Bei 5,93 μ liegt eine zweite C=O-Bande, die nach ihrer langwelligen Lage auf ein konjugiertes C=O zurückgeht. Die Bande bei 6,01 μ wäre evtl. mit einer C=C-Schwingung zu erklären.

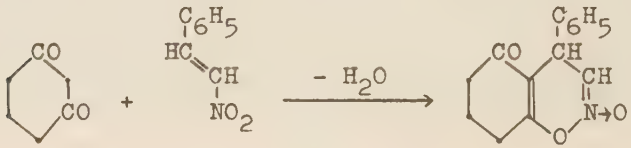


d) Das Spektrum der Verbindung (IV) spricht für ein Semicarbazidsalz: Bei 3,0 μ und 3,15 μ liegen NH-Valenzschwingungen, bei 4,0 μ $NH_3^{\oplus}$-Schwingungen. Die Bande bei 5,87 μ könnte auf ein konjugiertes Carboxyl zurückgehen. In dem Bandenkomplex zwischen 6,0 - 6,25 μ sind die Schwingungen folgender Gruppen enthalten: C=C, CO-NH-NH_2 und $COO^{\ominus}$

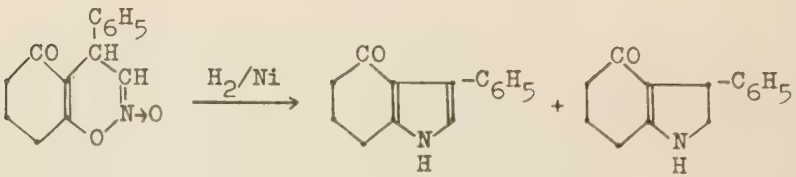
Für die Deutung der UV- und IR-Spektren sei Herrn Professor H.Dannenberg und Herrn Dr. E.Biekert (Max-Planck-Institut für Biochemie, München) herzlich gedankt.



Eine Umsetzung, die ebenfalls zu Tetra- und Hexahydro-indolonen führt, wurde vor kurzem von H.Stetter und K.Hoehne [79] beschrieben. Durch Michael-Addition von Dihydroresorcin an ω-Nitro-styrol erhielten sie ein 4-Phenyl--5-oxo-5.6.7.8-tetrahydro-(1.2.4)-benzoxazin-N-oxyd:



Bei der katalytischen Hydrierung ergab diese Verbindung ein Gemisch von 3-Phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indolon--(4) und 3-Phenyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4):



Das 3-Phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-indolon-(4) gibt die Ehrlichsche Reaktion auf Pyrrole.

V. Zusammenfassung

An einer Reihe aliphatischer und cycloaliphatischer ß-Diketone wurde die Amidomethylierung mit N-Hydroxymethylamiden nach Tscherniac und Einhorn erfolgreich durchgeführt. Das Verfahren kann jedoch nicht allgemein auf ß-Dicarbonylverbindungen angewendet werden. Bei Umsetzungen von Methylolphthalimid mit Malonester war überhaupt kein Kondensationsprodukt faßbar. Acetessigester wurde unter gleichzeitiger Verseifung und Decarboxylierung ein- und zwei-fach phthalimidomethyliert. Bei 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin verlief die Umsetzung mit Methylolphthalimid glatt und mit guter Ausbeute.

Die Fähigkeit des 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcins bzw. -dimedons zum Austausch von Phthalimid gegen CH-acide Verbindungen unter Alkalikatalyse eröffnet eine neue Synthese unsymmetrischer C-C-C-Kondensationsprodukte. Substituierte Malonester, Cyanessigester, Acetessigester, ß-Diketone und Nitroparaffine wurden erfolgreich als Reaktionspartner eingesetzt.

Kondensationsversuche mit den Phthalimidomethyl-Derivaten aliphatischer offenkettiger ß-Diketone verliefen unbefriedigend. Diese Verbindungen sind im Gegensatz zu den Phthalimidomethyl-dihydroresorcinen unter den Bedingungen der Austauschreaktion instabil. Im allgemeinen erleiden sie Säurespaltung. Nur mit Acetaminomalonester als CH-acidem Partner konnten entacylierte Kondensationsprodukte gefaßt und durch Analyse und Vergleichspräparate identifiziert werden.

2-Benzamidomethyl- und 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin wurden mit Hydrazinhydrat und Natriumhydroxyd nach Stetter behandelt, um zur ω-Amino-önanthsäure zu gelangen. Über einen papierchromatographischen Nachweis dieser Aminosäure kamen die Untersuchungen jedoch nicht hinaus.

Dagegen führte die hydrolytische Spaltung von 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin mit Salzsäure zum δ-Keto-ω-amino-önanthsäurehydrochlorid. 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin und 2-Phthalimidomethyl-dimedon ließen sich nicht in dieser Weise abbauen, offenbar weil die Abspaltung des N-Acylrestes hier vor Öffnung des ß-Diketonringes erfolgt.

Die Versuche zur Spaltung mit Salzsäure wurden schließlich auf die Kondensationsprodukte des Acetaminomalonesters ausgedehnt. Dabei wurden aus Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester die 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure und die 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) erhalten, hingegen aus 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester lediglich 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2). Die Ergebnisse zeigen, daß die Primärprodukte der Hydrolyse, welche die Struktur von γ-Aminoketonen besitzen, unter Wasserabspaltung Pyrrolin-Derivate bilden. Der Dimedon-Ring erweist sich bei allen sauren Spaltungsversuchen als völlig resistent.

Beschreibung der Versuche.

I. Kondensationsversuche mit Methylolamiden nach Tscherniac und Einhorn.

1) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin durch Kondensation von Dihydroresorcin mit Methylolbenzamid

a) in konz. Schwefelsäure:

5,6 g (0,05 Mol) Dihydroresorcin und 7,55 g (0,05 Mol) Methylolbenzamid wurden nacheinander unter Eiskühlung in 50 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann auf Eis gegossen. Dabei schied sich das Kondensationsprodukt schmierig ab, erstarrte aber beim Anreiben unter der Mutterlauge. Nach dem Absaugen wurde das Rohprodukt mit 100 ccm 1n NaOH einige Zeit in der Kälte digeriert, vom ungelösten Methylen-bis-benzamid wurde abgesaugt und durch vorsichtiges Ansäuern des Filtrats mit konz. Salzsäure das Kondensationsprodukt wieder ausgefällt. Aus Äthanol erhielt man 4,4 g (36% d.Th.) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin vom Schmp. 159-161°. Zur Analyse wurde mehrfach aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 162-164°.

5,016 mg Sbst.: 12,590 mg CO_2 , 2,740 mg H_2O
5,175 mg Sbst.: 0,266 ccm N (24°, 745,5 mm)

$C_{14}H_{15}O_3N$ (245.3)	Ber.	C 68.55	H 6.16	N 5.71
	Gef.	C 68.46	H 6.11	N 5.79

b) in Eisessig unter Katalyse von Zinkchlorid:

Zu 100 ccm Eisessig wurden 11,2 g (0,1 Mol) Dihydro-

resorcin, 15,1 g (0,1 Mol) Methylolbenzamid und 34 g (0,25 Mol) wasserfreies Zinkchlorid gegeben und durch häufiges Umschütteln in Lösung gebracht. Nach 3 Tagen wurde in Eiswasser eingegossen und das erhaltene Rohprodukt zur Abtrennung von Methylen-bis-benzamid mit 200 ccm 1n NaOH wie unter 1a) behandelt. Das mit Salzsäure wieder ausgefällte Kondensationsprodukt lieferte aus Äthanol 9,8 g (40% d.Th.) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin vom Schmp. 161-162°.

c) in äthanolischer Salzsäure:

Zur Lösung von 5,6 g (0,05 Mol) Dihydroresorcin und 7,55 g (0,05 Mol) Methylolbenzamid in 50 ccm Äthanol wurden 25 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Nach 3 Tagen wurde das Reaktionsgemisch i.Vak. eingeengt, darauf in reichlich Wasser gegossen und der erhaltene Niederschlag wie bei 1a) aufgearbeitet: Aus Äthanol umkristallisiert 2,5 g (20% d. Th.) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin, Schmp. 159-161°.

d) in Eisessig unter Katalyse von Bortrifluorid-ätherat:

2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 3,02 g (0,02 Mol) Methylolbenzamid wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und dann mit 1,5 g (0,01 Mol) Bortrifluorid-ätherat versetzt. Nach 20 Stdn. kristallisierte beim Anreiben farblose Substanz aus. Durch Zusatz von Wasser, in dem etwas Natriumacetat gelöst war, wurde weiteres Reaktionsprodukt ausgefällt: Gesamtausbeute (über P_2O_5 getrocknet) 4,0 g weiße Substanz vom Schmp. 157-160° (trübe Schmelze). Das Rohprodukt wurde wie unter 1a) beschrieben weiterbehandelt und lieferte schließlich aus Äthanol 3,2 g (65% d.Th.) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin vom Schmp. 162-164°.

2) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin:

In eine unter Eiskühlung hergestellte Lösung von 11,2 g (0,1 Mol) Dihydroresorcin in 100 ccm konz. Schwefelsäure wurden 17,7 g (0,1 Mol) Methylolphthalimid in kleinen Por-

tionen eingetragen. Das Reaktionsgemisch blieb 2-3 Tage bei Raumtemperatur stehen, dann wurde auf reichlich Eis gegossen, der erhaltene Niederschlag abfiltriert, nochmals in Wasser aufgeschlämmt, erneut scharf abgenutscht und gut mit Wasser nachgewaschen. Nach Trocknen im Exsikkator wurde das Rohprodukt, ca. 23 g, unter Rückfluß mit 300 ccm Äthanol ausgekocht. Nach Absitzen des Ungelösten wurde rasch abgesaugt, die Lösung angerieben und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Die Mutterlauge der ersten Umkristallisation wurde unter Zusatz frischen Äthanols zum Auskochen des Rückstandes verwendet, und drei- bis vier-malige Durchführung dieser Operation lieferte 18 g (66% d.Th.) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin in Form fast farbloser, rautenförmiger Kristalle. Die Substanz zeigt keinen exakten Schmp. sondern zersetzt sich oberhalb 190°, wobei Phthalimid absublimiert.

Für weitere Umsetzungen ist die erhaltene Substanz rein genug. Zur Analyse wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Der Zersetzungspunkt der Verbindung liegt dann bei 200°. Die Verbindung ist, jeweils nur wenig, löslich in Äthanol, Methanol, Methylcellosolve, Benzol, Aceton, Essigester und Eisessig.

4,952 mg Sbst.: 12,090 mg CO_2 , 2,190 mg H_2O
7,574 mg Sbst.: 0,348 ccm N (21°, 747,5 mm)
$C_{15}H_{13}O_4N$ (271.3) Ber. C 66.41 H 4.83 N 5.16
Gef. C 66.60 H 4.95 N 5.25

3) Umsetzung von Dihydroresorcin mit Methylolchloracetamid in konz. Schwefelsäure:

Unter Kühlung mit Eis wurden 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,46 g (0,02 Mol) Methylolchloracetamid in 20 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, worauf das Reaktionsgemisch 3 Tage sich selbst überlassen wurde. Beim Hydrolysieren mit

Eis wurden 1,2 g Substanz erhalten, die aus Äthanol in quadratischen Blättchen vom Schmp. 132-133° kristallisierten. Mit Methylen-bis-dihydroresorcin schmolz die Verbindung ohne Depression.

Das saure Filtrat wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert, mit 100 ccm Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich das Chloroform i.Vak. abdestilliert. Aus dem braunen Rückstand konnten durch Umkristallisation aus Aceton und Äthanol weitere 0,2 g Methylen-bis-dihydroresorcin isoliert werden (Gesamtausbeute 60% d.Th.).

4) Umsetzung von Dihydroresorcin mit Methylolsuccinimid in konz. Schwefelsäure:

Das Reaktionsgemisch, 2,24 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin und 2,58 g (0,02 Mol) Methylolsuccinimid in 20 ccm konz. Schwefelsäure, wurde wie unter 3) angesetzt und analog aufgearbeitet. Beim Aufgießen auf Eis wurden 0,5 g Methylen-bis-dihydroresorcin erhalten, Schmp. (aus Äthanol) 132-133°. Der zunächst ölige Rückstand des Chloroformextrakts wurde beim Anreiben mit Essigester kristallin. Er konnte in zwei, sowohl in Äthanol als auch in Essigester durch ihre Löslichkeit klar zu unterscheidende Anteile zerlegt werden.

Die leichter lösliche Fraktion war weiteres Methylen-bis-dihydroresorcin, Ausbeute insgesamt 0,9 g (38% d.Th.).

Die schwerer lösliche Fraktion enthielt Stickstoff. Die Analysenwerte passen gut auf den Disuccinimido-dimethyläther. Erhalten wurden 0,4 g (17% d.Th.) vom Schmp. 167-169°. Zur Analyse wurde je zweimal aus Essigester und Äthanol umkristallisiert, Schmp. 169-171°.

4,647 mg Sbst.: 8,520 mg CO_2 , 2,170 mg H_2O
4,864 mg Sbst.: 0,494 ccm N (22°, 760 mm)

$C_{10}H_{12}O_5N_2$ (240.2) Ber. C 50.00 H 5.04 N 11.66
Gef. C 50.02 H 5.23 N 11.75

5) Umsetzung von Dimedon mit Methylolbenzamid in konz. Schwefelsäure:

1,4 g (0,01 Mol) Dimedon wurden unter Eiskühlung in 10 ccm konz. Schwefelsäure gegeben und zur gelbgrünen Lösung nach und nach 1,51 g (0,01 Mol) Methylolbenzamid zugesetzt. Nach 3 Tagen wurde auf Eis gegossen, das ausgeschiedene Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i.Vak. über P_2O_5 getrocknet, Ausbeute 1,65 g.

Aus Äthanol wurde eine erste, beim Einengen der Mutterlauge eine zweite, stickstoff-freie Kristallfraktion erhalten, Schmp. nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol unscharf 180-183°, mit Methylen-bis-dimedon keine Schmp.-Depression.

Das Filtrat der zweiten Kristallisation hinterließ beim Abziehen des Lösungsmittels 0,3 g stickstoffhaltigen Rückstand, Schmp. unscharf bei 140°. Fraktionierte Kristallisation aus Methanol/Wasser lieferte Substanz vom Schmp. 147-151°, die nicht eindeutig als 2-Benzamidomethyl-dimedon identifiziert werden konnte.

4,400 mg Sbst.: 0,145 ccm N (28°, 763 mm)

$C_{16}H_{19}O_3N$ (273.3) Ber. N 5.13 Gef. N 3.75

6) 2-Phthalimidomethyl-dimedon:

1,4 g (0,01 Mol) Dimedon wurden unter Kühlung in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Nach Zugabe von 1,77 g (0,01 Mol) Methylolphthalimid blieb die gelbgrüne Lösung 1 Tag bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde auf Eis gegossen, der farblose Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gut gewaschen. Rohausbeute (über P_2O_5 getrocknet) 2,5 g, aus Äthanol 2,2 g (74% d.Th.) Kondensationsprodukt. Zur Analyse wurde noch einige Male aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. sehr unscharf bei 189-193°.

4,825 mg Sbst.: 12,065 mg CO_2 , 2,350 mg H_2O

5,820 mg Sbst.: 0,252 ccm N (26°, 747 mm)

$C_{17}H_{17}O_4N$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.73 N 4.68
Gef. C 68.21 H 5.45 N 4.86

7) 1.1-Dibenzoyl-2-benzamido-äthan:

In 40 ccm Eisessig wurden in der Kälte 4,48 g (0,02 Mol) Dibenzoylmethan, 3,02 g (0,02 Mol) Methylolbenzamid und schließlich 1,5 g (0,01 Mol) BF_3-ätherat gelöst. Nach 20 Stdn. wurden weitere 1,5 g (0,01 Mol) BF_3-ätherat zugegeben, nach insgesamt 40 Stdn. das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingegossen, das 2,5 g Natriumacetat gelöst enthielt. Das zunächst schmierige Rohprodukt wurde nach mehrstündigem Stehenlassen abgesaugt. Zur Entfernung von Dibenzoylmethan wurde es mit 60 ccm 1n NaOH digeriert, abgenutscht und aus Äthanol umkristallisiert: 5,3 g (74% d.Th.) weiße Prismen, Schmp. 159-161°. Mit einer nach L.Monti [24] dargestellten Probe keine Schmp.-Depression.

8) 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan:

2,24 g (0,01 Mol) Dibenzoylmethan und 1,77 g (0,01 Mol) Methylolphthalimid wurden unter Kühlung in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, das Gemisch nach 24 Stdn. wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol 3,2 g (84% d.Th.). Zur Analyse wurde umkristallisiert aus Äthanol, Schmp. 142,5-143,5°.

4,985 mg Sbst.: 13,680 mg CO_2 , 1,990 mg H_2O
6,280 mg Sbst.: 0,200 ccm N (25°, 753 mm)
$C_{24}H_{17}O_4N$ (383.4) Ber. C 75.18 H 4.47 N 3.65
Gef. C 74.88 H 4.47 N 3.61

9) 1-Benzoyl-1-acetyl-2-phthalimido-äthan:

Das Reaktionsgemisch, 1,62 g (0,01 Mol) Benzoylaceton und 1,77 g (0,01 Mol) Methylolphthalimid in 10 ccm konz. Schwefelsäure, ergab nach 24 Stdn. bei der üblichen Aufarbeitung ein zähes, klebriges Rohprodukt von gelber Farbe.

Umkristallisation aus Äthanol/Aceton lieferte 2,65 g (82,5% d.Th.) schwach gelbe Kristalle. Die mehrfach aus Äthanol/Aceton umkristallisierte Verbindung schmilzt bei 128-129°.

4,622 mg Sbst.: 12,005 mg CO_2 , 2,050 mg H_2O
4,806 mg Sbst.: 0,205 ccm N (26°, 746 mm)
$C_{19}H_{15}O_4N$ (321.3) Ber. C 71.02 H 4.71 N 4.36
Gef. C 70.86 H 4.96 N 4.78

10) 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan:

Zu 10 ccm konz. Schwefelsäure wurden unter guter Kühlung langsam 1,0 g (0,01 Mol) Acetylaceton und dann 1,77 g (0,01 Mol) Methylolphthalimid gegeben. Nach 1 Tag wurde das Gemisch auf Eis gegossen, der abgesaugte Niederschlag mit Wasser aufgeschlämmt, erneut abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Umkristallisiert wurde aus Äthanol, Ausbeute 2,2 g (85% d.Th.), Schmp. 126-127°.

4,947 mg Sbst.: 11,760 mg CO_2 , 2,320 mg H_2O
4,817 mg Sbst.: 0,247 ccm N (26°, 746 mm)
$C_{14}H_{13}O_4N$ (259.3) Ber. C 64.86 H 5.05 N 5.40
Gef. C 64.86 H 5.25 N 5.74

11) Umsetzung von Acetessigsäure-äthylester mit Methylolphthalimid in konz. Schwefelsäure:

Der unter Eiskühlung bereiteten Lösung von 13 g (0,1 Mol) Acetessigsäure-äthylester in 100 ccm konz. Schwefelsäure wurden 17,7 g (0,1 Mol) Methylolphthalimid zugesetzt, wobei sich das Gemisch erdbeerrot färbte. Bald darauf war beim Umschütteln starke Gasentwicklung zu bemerken. Nach 24 Stdn. wurde in Eis/Wasser eingegossen, wobei sich eine zähe, nicht erstarrende Masse abschied. Die saure Lösung wurde abdekantiert, das Produkt mit dest. Wasser gewaschen und nach Abgießen des Waschwassers in 100 ccm Aceton heiß gelöst. Bei starkem Abkühlen wurden 7,2 g schwach gelbe,

kristalline Substanz, beim Einengen der Mutterlauge weitere 3,1 g erhalten. Das Kristallisat bestand aus zwei, durch ihre Löslichkeit in Äthanol bzw. Aceton gut unterscheidbaren Verbindungen:

a) aus einer leichtlöslichen Substanz vom Schmp. 112-113°. Die Analyse paßt auf 1-Phthalimido-butanon-(3):

4,690 mg Sbst.: 11,480 mg CO_2 , 2,130 mg H_2O
4,673 mg Sbst.: 0,268 ccm N (26°, 755 mm)
$C_{12}H_{11}O_3N$ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45
Gef. C 66.80 H 5.08 N 6.50

b) aus einer schwerlöslichen Substanz vom Schmp. 201-202°. Die Analyse paßt auf 1-Phthalimido-2-phthalimidomethyl-butanon-(3):

4,559 mg Sbst.: 11,200 mg CO_2 , 1,860 mg H_2O
4,406 mg Sbst.: 0,295 ccm N (27°, 755 mm)
$C_{21}H_{16}O_5N_2$ (376.4) Ber. C 67.01 H 4.29 N 7.44
Gef. C 67.04 H 4.57 N 7.57

12) <u>Umsetzung von Malonsäure-dimethylester mit Methylolphthalimid in konz. Schwefelsäure:</u>

1,32 g (0,01 Mol) Malonsäure-dimethylester wurden in 8 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, dann nach und nach 1,77 g (0,01 Mol) Methylolphthalimid zugegeben. Nach 2-tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde auf Eis gegossen und dabei ein weißer Niederschlag erhalten, Rohausbeute nach Absaugen und Trocknen 0,75 g. Aus dem Filtrat schieden sich im Verlauf einiger Tage 0,6 g unverändertes Methylolamid ab. Das Reaktionsprodukt erhält man aus viel Äthanol in langen Nadeln vom Schmp. 225-226°. Mit Methylen-bis-phthalimid zeigt es keine Schmp.-Depression.

4,700 mg Sbst.: 11,510 mg CO_2 , 1,480 mg H_2O
7,235 mg Sbst.: 0,582 ccm N (22,5°, 750 mm)
$C_{17}H_{10}O_4N_2$ (306.3) Ber. C 66.66 H 3.29 N 9.15
Gef. C 66.81 H 3.52 N 9.17

Die Umsetzung mit Malonsäure-diäthylester verläuft analog.

13) 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-4-phthalimidomethyl-pyrazolidin:

2,52 g (0,01 Mol) 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin und 1,77 g (0,01 Mol) Methylolphthalimid wurden nacheinander in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Das gelb-orange Reaktionsgemisch wurde nach 18 Stdn. wie üblich aufgearbeitet, das Rohprodukt zunächst aus reichlich Äthanol umkristallisiert, Ausbeute 3,4 g (83% d.Th.). Zur Analyse wurde aus Methylcellosolve umkristallisiert: leicht gelbe Kristalle, die sich schon vor dem Schmp. - 200-201° - verfärben.

4,990 mg Sbst.: 12,740 mg CO_2 , 1,860 mg H_2O
4,329 mg Sbst.: 0,396 ccm N (29°, 750 mm)
$C_{24}H_{17}O_4N_3$ (411.4) Ber. C 70.06 H 4.17 N 10.21
Gef. C 69.65 H 4.17 N 10.21

14) Zur Versuchsreihe in absolutem Dioxan unter Katalyse von Bortrifluorid:

Je 0,01 Mol der ß-Dicarbonyl-Verbindungen (Dihydroresorcin, Dimedon, Dibenzoylmethan, Benzoylaceton, Acetylaceton, Acetessigester, Malonester und 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin) und 0,01 Mol Methylolphthalimid wurden in 20 ccm (bei Dimedon 40 ccm) absol. Dioxan unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wurde jeweils 5 Minuten ein schwacher Strom von Bortrifluorid eingeleitet. Die Ansätze wurden dann gut verschlossen und 1 Tag bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hydrolysiert wurde mit reichlich Eiswasser unter Zusatz von Natriumacetat. Nach 24 Stdn. wurden die Niederschläge abgetrennt und aufgearbeitet.

II. Versuche zur Amidomethylierung von Dihydroresorcin mit N-Chlormethylphthalimid bzw. N-Dimethylaminomethylphthalimid-iodmethylat.

1) Amidomethylierungsversuch mit N-Dimethylaminomethylphthalimid-iodmethylat:

Zur Lösung von 0,345 g (0,015 Grammatom) Natrium in 50 ccm absol. Methanol wurden 1,68 g (0,015 Mol) Dihydroresorcin und 3,46 g (0,01 Mol) Iodmethylat der Phthalimid-Mannichbase gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dabei ein kräftiger Stickstoff-Strom durchgeleitet. Das entweichende Trimethylamin wurde in 0,1n HCl aufgefangen und gegen Phenolphthalein bestimmt. 85% Amin konnten nachgewiesen werden. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Methanol i.Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 50 ccm Wasser aufgenommen. Ungelöst blieben 1,6 g unreines Phthalimid.

Aus dem wäßr. Filtrat schieden sich beim Ansäuern mit 2n HCl fast weiße Kristalle ab: 1,0 g Methylen-bis-dihydroresorcin (85% d.Th.), Schmp. (aus Äthanol) 132-133°. Mit einer authentischen Probe ergab die Verbindung keine Schmp.-Depression.

2) Amidomethylierungsversuche mit N-Chlormethylphthalimid:

a) Bei dreistündigem Kochen von 5,6 g (0,05 Mol) Dihydroresorcin und 10,75 g (0,055 Mol) N-Chlormethylphthalimid in einer Lösung von 1,15 g (0,05 Grammatom) Natrium in 50 ccm absol. Methanol und Aufarbeitung des Reaktionsgemischs wie unter 1) konnten ebenfalls nur Phthalimid und Methylen-bis-dihydroresorcin isoliert werden.

) Um einen Überschuß an Dihydroresorcin zu vermeiden urde der Versuch in folgender Weise variiert: Eine Lösung on 390 mg (0,01 Grammatom) Kalium und 1,12 g (0,01 Mol) ihydroresorcin in 10 ccm absol. Methanol wurde im Verlauf on 90 Minuten tropfenweise in eine siedende Lösung von ,34 g (0,012 Mol) N-Chlormethylphthalimid in 20 ccm absol. enzol eingerührt. Während der Umsetzung wurde der Kolbenhalt trüb und vorübergehend breiig, gegen Ende der Zugabe ieder dünnflüßig. Nach weiteren 45 Minuten wurde die Reaktion abgebrochen. Benzol und Methanol wurden i.Vak. abgeogen, der schmierige Rückstand mit 50 ccm Wasser versetzt nd über Nacht stehen gelassen, wobei er erstarrte: Ausbeute nach Absaugen und Trocknen ca. 2 g. Zur Reinigung urde das Rohprodukt heiß in Methanol gelöst und die Lösung uf etwa 20 ccm eingeengt. Im Kühlschrank kristallisierten araus 0,8 g farblose Substanz, die zur Analyse noch einal aus Methanol und dreimal aus Äthanol umkristallisiert urden: rautenförmige Kristalle, Schmp. unscharf 195-200° Zers.), mit 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin - soweit ei der Unschärfe des Schmp. feststellbar - keine Depression.

5,184 mg Sbst.: 12,620 mg CO_2 , 2,260 mg H_2O
5,286 mg Sbst.: 0,245 ccm N (26°, 761 mm)
$C_{15}H_{13}O_4N$ (271.3) Ber. C 66.41 H 4.83 N 5.16
Gef. C 66.42 H 4.88 N 5.30

III. Umsetzung von 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin mit CH-aciden Verbindungen unter Alkoholat-Katalyse.

Allgemeines zur Durchführung: Die Kondensation wurde in allen Fällen durch Umsetzung äquivalenter Mengen Amidomethyl-Verbindung, CH-acider Komponente und Alkali in absol. Methanol erreicht. Die sich anfangs abscheidenden Kristalle von gelber Farbe - das Natriumsalz des 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcins - gingen im Verlauf der Reaktion mehr oder weniger rasch in Lösung bzw. blieben bei schlecht verlaufenden Kondensationen zum Teil ungelöst. Zur Aufarbeitung wurden die Reaktionsgemische heiß filtriert und i.Vak. zur Trockne eingeengt. Auf Zugabe von Wasser blieben Phthalimid und evtl. unveränderte Amidomethylverbindung ungelöst, während im Filtrat nach Ansäuern mit 2n HCl die rohen Kondensationsprodukte gefaßt werden konnten.

1) Methylen-bis-dihydroresorcin:

Zu einer Lösung von 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium in 20 ccm absol. Methanol wurden 1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin und 2,71 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin gegeben und diese anschließend 8 Stdn. im Wasserbad (70-80°) unter Rückfluß erhitzt. Das Natriumsalz der Amidomethylverbindung ging innerhalb 2-3 Stdn. in Lösung. Nach Ablauf der Reaktion wurde das Methanol abgezogen und der Rückstand mit 50 ccm Wasser versetzt. 1,23 g Phthalimid blieben ungelöst. Sie wurden abgetrennt und das Filtrat mit 7 ccm 2n HCl angesäuert, wobei ein leicht gelber Niederschlag erhalten wurde: Ausbeute nach Trocknen über P_2O_5

2,12 g, Schmp. 130-133° (Schmelze trüb). Aus Äthanol erhielt man 1,9 g (81% d.Th.) Methylen-bis-dihydroresorcin in quadratischen Blättchen vom Schmp. 132,5-133,5°. Mit einer authentischen Probe schmolz die Verbindung ohne Depression.

2) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-dimethylester:

Eine Lösung von 230 mg (0,01 Grammatom) Natrium, 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester und 2,71 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin in 20 ccm absol. Methanol wurde 8 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend wie beschrieben aufgearbeitet. Das gelbe Natriumsalz des 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcins löste sich im Verlauf von 3-4 Stdn. Der nach Abdestillieren des Methanols verbleibende Rückstand wurde mit 50 ccm Wasser versetzt, wobei 1,29 g Phthalimid ungelöst blieben. Das Filtrat wurde angesäuert und beim Anreiben eine erste Fraktion des Kondensationsprodukts, beim Einengen i.Vak. eine zweite, insgesamt 2,55 g (82% d.Th.) bereits recht reiner Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester erhalten.

Aus Methanol kristallisiert die Verbindung in feinen, verfilzten Härchen, Schmp. 179-182° (Zers.), nachdem sie sich schon einige Grad vorher braun zu färben beginnt. Ausbeute 2,2 g (70% d.Th.). Die Substanz ist außerdem löslich in Wasser, Äthanol, Benzol, Aceton, Essigester und Dioxan. Mit $FeCl_3$ in Äthanol: Grünfärbung.
Zur Analyse wurde eine Probe mehrfach aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 184-185° (Zers.).

4,780 mg Sbst.: 9,360 mg CO_2 , 2,530 mg H_2O
6,066 mg Sbst.: 0,246 ccm N (27°, 740 mm)
$C_{14}H_{19}O_7N$ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47
Gef. C 53.43 H 5.92 N 4.49

3) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-benzylmalonsäure-dimethylester:

Bei der Umsetzung von 2,5 g (0,01 Mol) Benzylmalonsäure-diäthylester mit 2,71 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin in einer Lösung von 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium in 20 ccm absol. Methanol waren nach 20 Stdn. immer noch 0,9 g Natriumsalz der Phthalimidomethyl-Verbindung ungelöst. Sie wurden abgetrennt und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Dabei wurden 0,5 g Phthalimid und beim Ansäuern der wäßr. Lösung mit 2n HCl Öltröpfchen und schmierige Substanz erhalten. Zur Abtrennung des Kondensationsprodukts von unveränderten Ausgangssubstanzen wurde das Rohprodukt kalt mit Methanol digeriert, abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Der Rückstand war 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin. Aus der stark eingeengten methanol. Lösung wurde zuerst eine weitere Menge davon zurückerhalten. Nach Zugabe von Wasser zum Filtrat kristallisierte im Kühlschrank, durch Öltröpfchen verunreinigt, das Reaktionsprodukt aus. Es wurde abgesaugt und auf Ton abgepreßt, Ausbeute an Dihydroresorcyl-methyl-(2)-benzylmalonsäure-dimethylester (Umesterung!) 0,7 g (20% d.Th.). Zur Analyse wurde mehrfach aus Methanol/Wasser umkristallisiert, Schmp. sehr unscharf 154-157°.

5,241 mg Sbst.: 12,675 mg CO_2 , 2,960 mg H_2O

$C_{19}H_{22}O_6$ (346.4) Ber. C 65.88 H 6.40

Gef. C 65.99 H 6.32

4) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-phenylcyanessigsäure-methylester:

Der Ansatz von 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium, 1,89 g (0,01 Mol) Phenylcyanessigsäure-äthylester und 2,71 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin in 20 ccm absol. Methanol wurde nach 8-stündigem Erhitzen wie angegeben auf-

gearbeitet. Erhalten wurden 1,37 g Phthalimid und beim Ansäuern des wäßr. Filtrats anfangs schmierige aber bald erstarrende, schwach rosa gefärbte Substanz, über P_2O_5 getrocknet 2,75 g. Beim Erwärmen in 25 ccm Benzol blieben nur geringe Anteile ungelöst zurück. Aus dem Filtrat kristallisierte im Kühlschrank in Wärzchen der Dihydroresorcyl-methyl-(2)-phenylcyanessigsäure-methylester (Umesterung!), Ausbeute 2,2 g (74% d.Th.). Zur Analyse wurde einige Male aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 127,5-129°.

5,167 mg Sbst.: 12,980 mg CO_2 , 2,660 mg H_2O
5,002 mg Sbst.: 0,205 ccm N (26°, 761 mm)
$C_{17}H_{17}O_4N$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.73 N 4.68
Gef. C 68.55 H 5.76 N 4.68

5) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-mono-methylester-mono-amid:

0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium, 1,56 g (0,01 Mol) Acetaminocyanessigsäure-methylester und 2,71 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin wurden in 20 ccm absol. Methanol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Bei der Aufarbeitung blieben 1,1 g Phthalimid ungelöst. Aus dem wäßr. Filtrat kristallisierten nach dem Ansäuern beim Stehenlassen über Nacht 0,4 g unverändertes 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin aus. Davon wurde abgesaugt und die wäßr. Lösung i.Vak. stark eingeengt. Beim Abkühlen schied sich das Reaktionsprodukt in derben Kristallen ab. Zur Entfernung von Verunreinigungen wurde es kurz mit Benzol ausgekocht, Ausbeute danach 1,6 g (54% d.Th.). Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser unter Zusatz von wenig Methanol umkristallisiert, die Analysenprobe in der Trockenpistole bei 78° i.Vak. über P_2O_5 getrocknet. Die Analysenwerte treffen nur dann zu, wenn man annimmt, daß bei der Aufarbeitung eine Verseifung der Nitril-Gruppe zur Carbonamid-

Gruppe eingetreten ist. Dementsprechend zeigt das IR-Spektrum der Verbindung keine Nitrilbande. Die Substanz schmilzt unter Bildung einer sehr zähen Schmelze bei 112-114°.

4,738 mg Sbst.: 9,120 mg CO_2 , 2,610 mg H_2O
5,231 mg Sbst.: 0,437 ccm N (25,5°, 754 mm)
$C_{13}H_{18}O_6N_2$ (298.3) Ber. C 52.34 H 6.08 N 9.39
Gef. C 52.51 H 6.17 N 9.47

6) α-(Dihydroresorcyl-methyl-(2))-α-methyl-acetessigsäure-methylester:

Zur Lösung von 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium in 20 ccm absol. Methanol wurden 1,5 g (0,01 Mol) α-Methyl-acetessigsäure-äthylester und 2,71 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin gegeben. Der Ansatz wurde darauf 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend wie üblich aufgearbeitet. Es wurden 0,9 g Phthalimid und aus dem angesäuerten wäßr. Filtrat nach mehrstündigem Stehenlassen 0,8 g unveränderte Amidomethyl-Verbindung erhalten. Sie wurde abgetrennt und die Lösung i.Vak. eingeengt. Dabei schied sich dann, manchmal zunächst ölig, das Reaktionsprodukt ab. Wird in der Hitze soviel Methanol zugefügt, bis alles gelöst ist, so kommt beim Abkühlen im Kühlschrank auch die vorher ölige Substanz kristallin. Ausbeute unter Aufarbeitung der Mutterlauge 1,2 g (47% d.Th.) des α-(Dihydroresorcyl-methyl-(2))-α-methyl-acetessigsäure-methylesters (Umesterung!). Zur Analyse wurde umkristallisiert aus Methanol/Wasser, Schmp. 106-107°.

5,094 mg Sbst.: 11,495 mg CO_2 , 3,240 mg H_2O
$C_{13}H_{18}O_5$ (254.3) Ber. C 61.40 H 7.14
Gef. C 61.57 H 7.12

7) 1'-(Dihydroresorcyl-methyl-(2))-1'-nitro-cyclohexan:

Angesetzt wurden 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium, 1,3 g (0,01 Mol) Nitrocyclohexan und 2,71 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin in 20 ccm absol. Methanol, Reaktionsdauer 16 Stdn. Bei der Aufarbeitung erhielt man 1,1 g Phthalimid und aus dem angesäuerten wäßr. Filtrat ca. 2 g anfangs schmierige, bald erstarrende Substanz. Sie wurde mit 25 ccm Methanol in der Kälte digeriert, vom Ungelösten - unveränderter Phthalimidomethyl-Verbindung - wurde abgesaugt und mit wenig Methanol nachgewaschen. Aus der eingeengten Lösung erhielt man eine erste, auf Zusatz von Wasser zur Mutterlauge eine zweite Fraktion, insgesamt 1,2 g (47% d.Th.) 1'-(Dihydroresorcyl-methyl-(2))-1'-nitro-cyclohexan. Zur Analyse wurde die zweite Fraktion mehrfach aus Methanol/Wasser umkristallisiert, glitzernde Blättchen vom Schmp. 179-180° (Zers.).

4,779 mg Sbst.: 10,840 mg CO_2 , 3,220 mg H_2O

4,534 mg Sbst.: 0,219 ccm N (25,5°, 754 mm)

$C_{13}H_{19}O_4N$ (253.3) Ber. C 61.64 H 7.56 N 5.53

Gef. C 61.88 H 7.54 N 5.48

IV. Umsetzung von 2-Phthalimidomethyl-dimedon mit CH-aciden Verbindungen unter Alkoholat-Katalyse.

Allgemeines zur Durchführung: Die Kondensationen mit 2-Phthalimidomethyl-dimedon wurden analog denen mit 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin durchgeführt, die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgte in gleicher Weise. 2-Phthalimidomethyl-dimedon und sein Natriumsalz sind in Methanol leichter löslich als die entsprechenden Dihydroresorcin-Derivate. Deshalb wurden bei den folgenden Umsetzungen schon kurz nach Reaktionsbeginn klare Lösungen erhalten.

1) 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetamino-malonsäure-dimethylester:

a) Umsetzung in absol. Methanol:

0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium, 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester und 3,0 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dimedon wurden in 20 ccm absol. Methanol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung - Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. und Zusetzen von 50 ccm Wasser - lieferte Phthalimid praktisch quantitativ. Aus dem mit 2n HCl angesäuerten Filtrat wurden 2,75 g, beim Einengen weitere 0,15 g des Kondensationsprodukts erhalten (insgesamt 85% d.Th.). Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert: feine weiße Nädelchen, die sich vor dem Schmelzen zu groben Kristallen umlagern, Schmp. unscharf 176-178° (Zers.). Mit $FeCl_3$ in Äthanol: Grünfärbung.

4,538 mg Sbst.: 9,080 mg CO_2 , 2,870 mg H_2O
5,649 mg Sbst.: 0,198 ccm N (25°, 755 mm)
$C_{16}H_{23}O_7N$ (341.4) Ber. C 56.29 H 6.79 N 4.10
Gef. C 54.60 H 7.08 N 3.99

Trotz verschiedener Reinigungsversuche gelang es nicht, für das in absol. Methanol dargestellte Kondensationsprodukt gute Analysenwerte zu erhalten. Seine Struktur konnte aber durch die Ergebnisse der Spaltungsversuche mit Salzsäure bestätigt werden. Die Möglichkeit einer Methanolyse des Dimedonringes ließ sich ausschließen durch die

b) Umsetzung in absol. Dioxan:

In 20 ccm absol. Methanol wurden zuerst 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium und dann in der Kälte unter Schütteln 3 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dimedon gelöst. Das Methanol wurde darauf i.Vak. abgezogen, der trockene, gelbe Salzrückstand mit 20 ccm absol. Dioxan versetzt und das Reaktionsgemisch nach Zugabe von 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom nicht umgesetzten Natriumsalz der Amidomethyl-Verbindung, ca. 1 g, abgesaugt, das Filtrat i.Vak. eingedampft, der Rückstand mit 30 ccm Wasser versetzt und über Nacht stehen gelassen. 0,97 g Phthalimid blieben ungelöst. Im Filtrat konnten durch Ansäuern mit 2n HCl 1,6 g (47% d.Th.) Kondensationsprodukt gefällt werden. Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 181-184° (Zers.), Misch-Schmp. mit der nach 1a) dargestellten Verbindung 179-182°.

4,741 mg Sbst.: 9,655 mg CO_2 , 2,910 mg H_2O
6,861 mg Sbst.: 0,227 ccm N (22°, 760 mm)
$C_{16}H_{23}O_7N$ (341.4) Ber. C 56.29 H 6.79 N 4.10
Gef. C 55.58 H 6.87 N 3.83

2) 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-diäthylester:

0,69 g (0,03 Grammatom) Natrium wurden in 60 ccm absol. Äthanol gelöst, 9,0 g (0,03 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dimedon und 5,67 g (0,03 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester (bzw. 6,51 g (0,03 Mol) Diäthylester) wurden zugegeben und das Gemisch 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten aus der Lösung bereits 3,0 g Phthalimid aus. Von diesen wurde abgesaugt und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Dabei wurden weitere 1,15 g Phthalimid und 10,5 g Kondensations-Rohprodukt erhalten (97% d.Th.). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. unscharf 202-204° (Zers.).

4,953 mg Sbst.: 10,570 mg CO_2 , 3,180 mg H_2O
6,190 mg Sbst.: 0,206 ccm N (24°, 750 mm)

$C_{18}H_{27}O_7N$ (369.4) Ber. C 58.52 H 7.37 N 3.79
Gef. C 58.23 H 7.19 N 3.77

3) 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-benzylmalonsäure-dimethylester:

Das Reaktionsgemisch, 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium, 2,5 g (0,01 Mol) Benzylmalonsäure-diäthylester und 3,0 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dimedon in 20 ccm absol. Methanol, wurde 12 Stdn. am Rückfluß erhitzt und anschließend wie mehrfach beschrieben aufgearbeitet. 1,5 g Substanz - Phthalimid und 2-Phthalimidomethyl-dimedon - blieben in Wasser ungelöst. Im Filtrat schwimmende Öltropfen wurden vor dem Ansäuern abgetrennt. Das Reaktionsprodukt schied sich als zäher Klumpen aus. Es wurde in Methanol gelöst, die Lösung stark eingeengt und gekühlt. Die auskristallisierende unveränderte Amidomethyl-Verbindung wurde abfiltriert, das Filtrat in der Hitze bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte

dann das Kondensationsprodukt in Nadeln aus, Ausbeute 1,25 g (33% d.Th.) des Dimethylesters (Umesterung!). Zur Analyse wurde mehrfach aus Methanol/Wasser umkristallisiert, Schmp. 142-144°.

4,828 mg Sbst.: 11,940 mg CO_2 , 3,030 mg H_2O

$C_{21}H_{26}O_6$ (374.4) Ber. C 67.36 H 7.00
Gef. C 67.47 H 7.02

4) 1'-(5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2))-1'-nitrocyclohexan:

Zur Lösung von 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium in 20 ccm absol. Methanol wurden 1,3 g (0,01 Mol) Nitrocyclohexan und 3,0 g (0,01 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dimedon gegeben. Nach 8-stündigem Erhitzen wurde das Methanol i.Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 50 ccm Wasser versetzt. 1,5 g Substanz - Phthalimid und Ausgangsprodukt - blieben ungelöst und wurden abfiltriert. Beim Ansäuern des wäßr. Filtrats schied sich ein zäher, grünstichiger Klumpen ab. Er wurde kalt in Methanol gelöst, von ungelösten Anteilen wurde abgesaugt. In der Hitze wurde bis zur beginnenden Trübung Wasser zur methanolischen Lösung gegeben. Beim Abkühlen kristallisierte das Reaktionsprodukt in Blättchen aus: 1,3 g (47% d.Th.). Zur Analyse wurde umkristallisiert aus Methanol/Wasser, Schmp. 192-194° (Zers.).

4,819 mg Sbst.: 11,340 mg CO_2 , 3,610 mg H_2O
4,920 mg Sbst.: 0,206 ccm N (28°, 751 mm)

$C_{15}H_{23}O_4N$ (281.3) Ber. C 64.03 H 8.24 N 4.98
Gef. C 64.21 H 8.38 N 4.69

V. Kondensationsversuche mit Phthalimidomethyl-Derivaten aliphatischer, offenkettiger ß-Diketone und Darstellung von Vergleichspräparaten.

1) Umsetzung von 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan mit Acetaminomalonsäure-dimethylester:

a) Unter Katalyse äquivalenter Mengen Natrium-methylat:

230 mg (0,01 Grammatom) Natrium, 3,83 g (0,01 Mol) 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan und 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden in 20 ccm absol. Methanol gelöst. Das Gemisch wurde 8 Stdn. im Wasserbad (70-80°) unter Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der schmierige Rückstand mit 50 ccm Wasser versetzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen konnten 2,8 g ungelöste Substanz abgesaugt werden. Im Filtrat schieden sich beim Ansäuern nur wenige braune Öltropfen ab, die verworfen wurden.

Das Rohprodukt konnte durch fraktionierte Kristallisation aus ca. 30 ccm Äthanol in drei Substanzen zerlegt werden: Zuerst kristallisierten 0,5 g ß-Phthalimido-propiophenon, Schmp. (zweimal aus Äthanol) 129-130,5°, mit dem unter 6) dargestellten Vergleichspräparat keine Schmp.-Depression. Beim Einengen der Mutterlauge wurde etwas Phthalimid erhalten. Auf Zugabe von Wasser wurde dann gut 1 g (31% d.Th.) unreiner α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-benzoylbuttersäure-methylester ausgefällt. Reinigung durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther, seidige Nadeln vom Schmp. 123-126°, Misch-Schmp. mit dem un-

ter 7) beschriebenen Vergleichspräparat 124-126,5°.
5,034 mg Sbst.: 11,135 mg CO_2 , 2,760 mg H_2O
4,862 mg Sbst.: 0,196 ccm N (28°, 751 mm)
$C_{16}H_{19}O_6N$ (321.3) Ber. C 59.80 H 5.96 N 4.36
Gef. C 60.35 H 6.13 N 4.52

b) Unter Katalyse geringer Mengen Natrium-methylat:
Bei 0,01-molarem Ansatz wurden diesmal nur 50 mg Natrium eingesetzt. Nach 8 Stdn. Reaktionsdauer wurde das Gemisch über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Dabei kristallisierten 2,0 g ß-Phthalimido-propiophenon aus, Schmp. (aus Methanol) 129-131°, mit der nach 6) dargestellten Vergleichssubstanz keine Schmp.-Depression.

Das Filtrat der ersten Kristallisation wurde i.Vak. zur Trockne eingeengt und wie der unter 1a) beim Eindampfen des Reaktionsgemischs erhaltene Rückstand weiterbehandelt. Aus den wasserunlöslichen, schmierigen Anteilen konnte kein Kondensationsprodukt isoliert werden, doch wurden geringe Mengen davon beim Einengen des angesäuerten, wäßr. Filtrats erhalten: 0,15 g (5% d.Th.), Schmp. (einmal Benzol/Petroläther) 121-124°, Misch-Schmp. mit der Analysensubstanz von 1a) 121-123,5°.

c) Unter Katalyse von Kaliumcarbonat:
Zum 0,01-molaren Ansatz wurden als Katalysator 0,4 g (ca. 0,0025 Mol) Kaliumcarbonat zugesetzt. Nach 8-stündiger Reaktion wurde vom Kaliumcarbonat abgesaugt, das Methanol i.Vak. abdestilliert und der Rückstand mit einer Lösung von 0,4 g (0,01 Mol) Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser versetzt. Nach 24 Stdn. wurde die ungelöste Substanz abgesaugt, ölige Anteile wurden mit wenig Methanol ausgewaschen. Das Rohprodukt - 2,1 g - wurde aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 130-132°, Misch-Schmp. mit ß-Phthalimido-propiophenon 130-132°.

Das wäßr. Filtrat wurde mit 2n HCl angesäuert, wobei es sich trübte und verfärbte. Nur wenige Öltropfen schieden sich aus. Es wurde nicht weiter aufgearbeitet.

2) Umsetzung von 1.1-Dibenzoyl-2-phthalimido-äthan mit Phenylcyanessigsäure-äthylester:

Das Reaktionsgemisch, 230 mg (0,01 Grammatom) Natrium, 3,83 g (0,01 Mol) Phthalimidomethyl-Verbindung und 1,89 g (0,01 Mol) Phenylcyanessigsäure-äthylester in 20 ccm absol. Methanol, wurde 8 Stdn. im Wasserbad (70-80°) zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten schied sich beim Anreiben weiße, kristalline Substanz aus, nach Absaugen und Trocknen 1,7 g. Aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, schmolz sie bei 129-131°. Misch-Schmp. mit ß-Phthalimido-propiophenon 130-132°.

Aus dem methanolischen Filtrat konnte kein Kondensationsprodukt isoliert werden.

3) Umsetzung von 1-Benzoyl-1-acetyl-2-phthalimido-äthan mit Acetaminomalonsäure-dimethylester:

0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium, 3,2 g (0,01 Mol) Phthalimidomethyl-Verbindung und 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester wurden in 20 ccm absol. Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann in den Kühlschrank gestellt. Nach mehreren Tagen konnte von einer ersten Kristallfraktion abgesaugt werden: 0,55 g ß-Phthalimido-propiophenon vom Schmp. 128-132°. Das Filtrat wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt: Die ungelöste Fraktion wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei neben 0,4 g Phthalimid nur braune Schmieren isoliert werden konnten. Auch bei der Aufarbeitung des wäßr. Filtrats wurde kein Kondensationsprodukt gefaßt.

Ein zweiter 0,01-molarer Ansatz, bei welchem nur 50 mg

Natrium als Katalysator eingesetzt wurden, verlief ebenfalls ergebnislos.

4) Umsetzung von 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan mit Acetaminomalonsäure-dimethylester:

2,6 g (0,01 Mol) 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan wurden mit 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester in 20 ccm absol. Methanol zur Reaktion gebracht, und zwar

a) unter Katalyse von 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium bei 8 Stdn. Reaktionsdauer,
b) unter Katalyse von 50 mg Natrium bei 8 Stdn. Reaktionsdauer und
c) unter Katalyse von 20 mg Natrium bei 5 Stdn. Reaktionsdauer.

Alle Ansätze wurden in gleicher Weise aufgearbeitet und führten zum selben Ergebnis: Beim Abziehen des Methanols i.Vak. blieb ein dunkler, viskoser Rückstand, der nach Zugabe von 50 ccm Wasser über Nacht stehen blieb. Nun wurde vom ungelösten, stark verunreinigten Phthalimid abgesaugt, Ausbeute jeweils ca. 1 g. Das Filtrat wurde mit 7 ccm 2n HCl angesäuert und zweimal mit je 100 ccm Benzol extrahiert. Der mit Calziumchlorid getrocknete Extrakt hinterließ beim Abziehen des Benzols i.Vak. einen leicht gelben, festen Rückstand. Aus Benzol/Petroläther unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, wurden 0,3 g (12% d.Th.) α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-acetylbuttersäure-methylester erhalten. Zur Analyse wurde mehrfach aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, Nadeln vom Schmp. 136,5-137°, Misch-Schmp. mit dem unter 8) beschriebenen Vergleichspräparat 136-137°.

4,976 mg Sbst.: 9,330 mg CO_2 , 2,940 mg H_2O
4,957 mg Sbst.: 0,238 ccm N (24°, 750 mm)
$C_{11}H_{17}O_6N$ (259.3) Ber. C 50.96 H 6.61 N 5.40
Gef. C 51.14 H 6.61 N 5.44

5) Säurespaltungsversuch am 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan:

Zur Lösung von 2,6 g (0,01 Mol) 1.1-Diacetyl-2-phthalimido-äthan in 20 ccm absol. Methanol wurde eine Spatelspitze Kaliumcarbonat gegeben und das Gemisch 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei es sich orange färbte. Anschließend wurde filtriert und das Methanol i.Vak. abdestilliert. Der braune Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus Aceton 0,6 g (41% d.Th.) Phthalimid, Schmp. 230° (subl.), beim Einengen der Mutterlauge nur noch Zersetzungsprodukte. ß-Phthalimidoäthyl-methyl-keton konnte nicht gefaßt werden.

6) ß-Phthalimido-propiophenon:

Aus 3,14 g (0,01 Mol) ß-Dimethylamino-propiophenon-hydrochlorid wurde die freie Mannichbase durch Auflösen in Wasser und Zugabe von 2 g (ca. 0,0125 Mol) Kaliumcarbonat dargestellt. Sie wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther i.Vak. abgezogen. Zum Rückstand wurden 1,3 g (0,009 Mol) Phthalimid, 2 gepulverte Natriumhydroxyd-Plätzchen und 30 ccm absol. Toluol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich kräftig Dimethylamin entwikkelte, nach dem Erkalten filtriert und das Toluol i.Vak. abdestilliert. Der kristalline Rückstand lieferte, aus Methanol umkristallisiert, ß-Phthalimido-propiophenon vom Schmp. 132-133°.

7) α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-benzoylbuttersäure-methylester:

Die aus 3,14 g (0,01 Mol) ß-Dimethylamino-propiophenon-hydrochlorid wie bei 6) freigemachte Acetophenon-Mannich-Base wurde mit 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester und 2 gepulverten Natriumhydroxyd-Plätzchen

in 30 ccm absol. Toluol unter Durchleiten von Stickstoff am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Im Verlauf der 12-stündigen Reaktion konnten 55% Amin nachgewiesen werden. Das Reaktionsgemisch erstarrte beim Erkalten. Nach Stehenlassen über Nacht wurde abgesaugt, das Rohprodukt zur Entfernung von Alkali in Wasser aufgeschlämmt und erneut abgesaugt: Ausbeute 2,2 g (70% d.Th.) Kondensationsprodukt vom Schmp. 124-126°, nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser und Benzol/Petroläther seidige Nadeln vom Schmp. 127,5-128°.

8) α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-acetylbuttersäure-methylester:

1,5 g (0,01 Mol) 1-Dimethylamino-butanon-(3) und 1,5 g (0,01 Mol) Methyliodid wurden unter Kühlung mit Eis/Kochsalz zusammengegeben und eine Stunde stehen gelassen. Dann wurde eine Lösung von 0,23 g (0,01 Grammatom) Natrium und 1,89 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäure-dimethylester in 30 ccm absol. Methanol zugesetzt und das Reaktionsgemisch unter Durchleiten von Stickstoff am Rückfluß gekocht. Die Aminentwicklung war nur schwach. Nach 10 Stdn. Reaktionsdauer wurde heiß filtriert, das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 50 ccm Wasser aufgenommen. Ungelöste Anteile wurden abfiltriert, das Filtrat mit 2n HCl schwach angesäuert und zweimal mit je 100 ccm Benzol ausgezogen. Der mit Calziumchlorid getrocknete Extrakt hinterließ beim Abziehen des Lösungsmittels schwach gelbe Substanz. Aus Benzol/Petroläther kristallisierte sie in seidigen Nadeln vom Schmp. 136-137°: α-Carbmethoxy-α-acetamino-γ-acetylbuttersäure-methylester.

VI. Transaminomethylierungs-Versuche.

1) Umsetzung von Dihydroresorcin mit Dimethylaminomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester:

1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin und 2,46 g (0,01 Mol) Dimethylaminomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester wurden in 30 ccm absol. Toluol unter Katalyse von 0,1 g gepulvertem Natriumhydroxyd unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das entwickelte Dimethylamin wurde mit einem Stickstoffstrom abgeführt und mit 0,1n HCl gegen Methylrot bestimmt. Die zunächst kräftig einsetzende Aminentwicklung ließ gegen 50% mehr und mehr nach. Die Reaktion wurde nach 6 1/2 Stdn. abgebrochen, das Gemisch heiß filtriert und in den Kühlschrank gestellt. Dabei kristallisierte stark mit Schmieren verunreinigter Acetaminomalonester aus: Rohausbeute 1 g, nach Umkristallisieren aus Methanol 0,4 g vom Schmp. 127-129°, Misch-Schmp. mit Acetaminomalonsäure-dimethylester 129-131°.

Das Filtrat der ersten Kristallisation wurde i.Vak. zur Trockne eingeengt. Beim Umkristallisieren des zähen, braunen Rückstands aus Aceton konnte bei einem Ansatz in geringer Menge eine Verbindung vom Schmp. 173-175° (Zers.) isoliert werden. Eindeutige Identifizierung als Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-dimethylester gelang nicht. Bei einem zweiten Ansatz wurde nur eine weitere geringe Menge Acetaminomalonester gefaßt.

2) Umsetzung von Dimedon mit Dimethylaminomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester:

1,4 g (0,01 Mol) Dimedon wurden mit 2,46 g (0,01 Mol) Dimethylaminomethyl-acetaminomalonsäure-dimethylester un-

ter Katalyse von 0,1 g Natriumhydroxyd in 30 ccm absol. Toluol wie unter 1) beschrieben umgesetzt. Nach 6 Stdn. Reaktionsdauer waren 52% Dimethylamin übergegangen, die Hauptmenge davon bereits in der ersten halben Stunde. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde mit Petroläther versetzt und dadurch zähes, schmieriges Produkt ausgefällt, aus dem sich keine definierte Verbindung isolieren ließ. Beim Eindampfen der Mutterlauge i.Vak. blieben nur wenig braune Schmieren zurück.

VII. Versuche zur Darstellung der ω-Amino-önanthsäure aus den 2-Amidomethyl-dihydroresorcinen durch Säurespaltung und Reduktion nach Wolff-Kishner.

1) Säurespaltung und Wolff-Kishner-Reduktion im "Eintopf-Verfahren" bei 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin:

4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd wurden gepulvert und unter Erwärmen in 30 ccm Diäthylenglykol gelöst, wobei sich dieses durch Verharzung etwas braun färbte. Zu dieser Lösung wurden 2,6 ccm 80-proz. (ca. 0,04 Mol) Hydrazinhydrat und 4,9 g (0,02 Mol) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nun 30 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die Temperatur der siedenden Lösung dabei durch Zugabe absoluten Methanols auf etwa 125° eingestellt. Anschließend wurden Methanol, Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert, bis die Innentemperatur der Lösung auf 190-195° angestiegen war. Bei dieser Temperatur wurde weitere 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das dunkle Reaktionsgemisch mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wurde zweimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit Calziumchlorid getrocknet und dann der Äther abdestilliert. Es hinterblieben 2,8 g stark verunreinigte Benzoesäure. Aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, sublimierte sie bei 100° und schmolz bei 120-121°

Die wäßr., dunkelbraune Phase wurde mit Aktivkohle behandelt und dann auf dem Wasserbad stark eingeengt. An-

schließend wurden Papierchromatogramme aufgenommen (Papier: Schleicher & Schüll 2043b; Methode: aufsteigend; Entwickler: 0,2-proz. Ninhydrin-Lösung in 95% Butanol und 5% 2n Essigsäure; Vergleichssubstanz: ω-Amino-önanthsäurehydrochlorid, erhalten durch Aufspaltung von Önanth-lactam mit 20-proz. Salzsäure). Im System Methanol/Wasser wurde nur ein diskreter Fleck erhalten, der die gleiche Farbe und den gleichen R_f-Wert (0,83) zeigte wie das Vergleichsprodukt.

Versuche, die sicher nur in geringen Mengen vorhandene Aminosäure zu isolieren, führten zu keinem Ergebnis. Das Reaktionsgemisch wurde dazu auf dem Wasserbad weitgehendst eingedampft und einige Zeit i.Vak. über P_2O_5 aufbewahrt, um aus dem noch alles Diäthylenglykol enthaltenden Rückstand das Wasser so weit wie möglich zu entfernen. Auf Zugabe absol. Äthanols und nach Abfiltrieren von ausgeschiedenen Salzen sollte die Aminosäure mit Triäthylamin freigesetzt und evtl. ausgefällt werden.

2) Säurespaltung und Wolff-Kishner-Reduktion im "Eintopf-Verfahren" bei 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin:

Das wie unter 1) hergestellte Reaktionsgemisch aus 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxyd, 7,2 ccm 87-proz. (ca. 0,12 Mol) Hydrazinhydrat und 10,8 g (0,04 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin in 60 ccm Diäthylenglykol wurde 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, die Temperatur in der Lösung dabei durch 8 ccm absol. Methanol auf etwa 115° eingestellt. Durch Abdestillieren von Methanol, Wasser und überschüssigem Hydrazinhydrat wurde die Innentemperatur der Reaktionsmischung dann auf 195° gebracht. Nach 20-stündigem Kochen bei dieser Temperatur wurde die erkaltete, hellbraune Lösung mit absolut alkoholischer Salzsäure angesäuert und vom ausgeschiedenen Kristallbrei abgesaugt. Der

Filterrückstand enthielt neben Salzen 4,9 g Phthalhydrazid (76% d.Th.). Identifiziert wurde die Substanz als Morpholin-Mannichbase [80], Schmp. 184-185°.

Aus dem Filtrat wurde das Äthanol i.Vak., das Diäthylenglykol i.Hochvak. so weit wie möglich abdestilliert (0,01 mm/ca. 95°) und der braune, zähe Rückstand mit absol. Äthanol versetzt, wobei Salze und weitere 1,4 g (22% d.Th.) Phthalhydrazid ungelöst blieben. Die äthanolische Lösung wurde erneut der Destillation i.Vak. und Hochvak. unterworfen, der Destillierrückstand wieder mit absol. Äthanol aufgenommen und filtriert.

Eine Probe davon ergab bei der aufsteigenden Papierchromatographie (Bedingungen wie unter 1)) einen diskreten Fleck in gleicher Höhe wie die Vergleichssubstanz (R_f = 0,81).

Zur Darstellung der freien Aminosäure wurde die Hauptmenge der äthanolischen Lösung eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert und mit feuchtem Silberoxyd behandelt. Nach mehreren Stdn. wurde abgesaugt und das chloridfreie Filtrat mit Schwefelwasserstoff entsilbert. Nach 24 Stdn. wurde das Silbersulfid abgetrennt, die wäßr. Lösung zur Entfernung von Schwefel mit Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt und dann auf dem Dampfbad eingeengt. Der dunkle Rückstand wurde aus Methanol/Äther nicht kristallin erhalten.

3) Säurespaltungsversuch am 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin:

4,9 g (0,02 Mol) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin wurden zu einer Lösung von 2 g (0,05 Mol) Natriumhydroxyd in 40 ccm Wasser und 40 ccm Methanol gegeben. Der Ansatz wurde 40 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Temperatur in der Lösung ca. 78°), wobei deutlich Ammoniakentwicklung festzustellen war, und anschließend das Methanol i.Vak. abdestilliert.

Die zurückbleibende wäßr. Lösung wurde filtriert, mit konz. Salzsäure angesäuert, der dabei erhaltene Niederschlag nach 24 Stdn. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Ausbeute 4 g. Das Rohprodukt wurde mit Äther extrahiert, der ungelöste Anteil aus Aceton umkristallisiert.

Aus der Ätherlösung wurden 1,23 g (50% d.Th.) Benzoesäure erhalten, Schmp. 119-120° (subl. bei 100°). Aus der Acetonlösung kristallisierten 1,1 g (22% d. Ausgangsmenge) Ausgangssubstanz, Schmp. 161-162°.

4) Säurespaltungsversuch am 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin:

5,42 g (0,02 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin und 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd wurden in 80 ccm 50-proz. wäßr. Methanol 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Temperatur in der Lösung 80°). Aufgearbeitet wurde wie unter 3) beschrieben. Beim Ansäuern fielen 4,6 g anfangs schmieriges Rohprodukt an. Aus Aceton wurden zuerst 2,35 g weiße Substanz vom Schmp. 134,5-136,5° (Gelbfärbung) erhalten: 2-(o-Carboxy-benzamidomethyl)-dihydroresorcin (40% d.Th.). Zur Analyse wurde mehrfach aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 138-139° (Gelbfärbung)

4,919 mg Sbst.: 11,290 mg CO_2 , 2,310 mg H_2O

6,420 mg Sbst.: 0,265 ccm N (21°, 756 mm)

$C_{15}H_{15}O_5N$ (289.3) Ber. C 62.28 H 5.23 N 4.84

Gef. C 62.62 H 5.26 N 4.77

Das Filtrat der ersten Kristallisation lieferte beim Einengen nur noch stark verunreinigtes Ausgangsprodukt.

Der beschriebene Versuch wurde nach Alkalimenge und Reaktionsdauer variiert, doch konnte keine wesentliche Steigerung der Ausbeute an Spaltungsprodukt erziehlt werden. Zum Teil war sie sogar geringer.

VIII. Ringspaltungsversuche mit Salzsäure an Amidomethyl-dihydroresorcinen und den Kondensationsprodukten des Acetaminomalonesters.

1) Spaltungsversuch am 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin:

8,13 g (0,03 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dihydroresorcin wurden in 90 ccm konz. Salzsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde - wegen starken Schäumens zunächst sehr vorsichtig - aufgeheitzt und dann, nachdem alle Festsubstanz in Lösung gegangen war, 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte in großer Menge die abhydrolysierte Phthalsäure aus. Nach Stehenlassen im Kühlschrank über Nacht wurde sie abgesaugt: Ausbeute nach Trocknen über $CaCl_2$ und KOH 5,1 g (quantitativ), Schmp. (aus Wasser) 193-194°.

Das Filtrat wurde auf dem Dampfbad eingeengt, bis der Rückstand kristallisierte. Zur Reinigung wurde er in wenig absol. Methanol gelöst und mit absol. Äther gefällt. Sollte die Verbindung anfangs ölig kommen, so wird sie durch Reiben und Kühlen schnell zur Kristallisation gebracht. Beim Absaugen ist darauf zu achten, daß das Produkt gut mit Äther gewaschen und am besten noch ätherfeucht in den Vakuumexsikkator über P_2O_5 gebracht wird, weil es sonst gerne auf dem Filter zerfließt. Gut getrocknet ist es dann auch an der Luft beständig. Ausbeute nach einmaligem Umfällen 4,1 g (75% d.Th.) δ-Keto-ω-amino-önanthsäure-hydrochlorid. Schmp. der mehrmals umgefällten Analysenprobe 116-118°.

5,044 mg Sbst.: 7,910 mg CO_2 , 3,200 mg H_2O
4,992 mg Sbst.: 0,298 ccm N (24°, 768 mm)
9,201 mg Sbst.: 2,37 ccm 0,02n $AgNO_3$
$C_7H_{14}O_3NCl$ (195.6) Ber. C 42.99 H 7.21 N 7.16
Gef. C 42.80 H 7.10 N 6.93
Ber. Cl 18.12
Gef. Cl 18.27

Semicarbazon, Schmp. 203-204° (Zers., Bildung von NH_4Cl).
4,944 mg Sbst.: 6,890 mg CO_2 , 3,030 mg H_2O
4,342 mg Sbst.: 0,798 ccm N (24°, 768 mm)
7,371 mg Sbst.: 1,44 ccm 0,02n $AgNO_3$
$C_8H_{17}O_3N_4Cl$ (252.7) Ber. C 38.03 H 6.78 N 22.17
Gef. C 38.03 H 6.86 N 21.34
Ber. Cl 14.03
Gef. Cl 13.85

2) Spaltungsversuch am 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin:

7,35 g (0,03 Mol) 2-Benzamidomethyl-dihydroresorcin wurden in 60 ccm Salzsäure (1:1) unter Rückfluß erhitzt. Die Verbindung ging rasch in Lösung, das Reaktionsgemisch färbte sich mehr und mehr dunkel, und sehr bald schieden sich rote Öltropfen ab, während Benzoesäure aus dem heißen Reaktionsgemisch in den Kühler absublimierte. Nach 3-stündigem Kochen wurde erkalten gelassen, dann die erstarrten Öltropfen nebst auskristallisierter Benzoesäure abgesaugt. Umkristallisation aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle lieferte die Benzoesäure in reiner Form, Schmp. 121-122°.

Das salzsaure Filtrat wurde auf dem Dampfbad eingeengt, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und durch Filtration von unlöslichen öligen Anteilen abgetrennt. Das Filtrat wurde erneut zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit wenig absol. Methanol aufgenommen, wobei Ammoniumchlorid ungelöst blieb. Durch Zugabe von Äther zur methanol.

Lösung wurde anfangs weiteres Ammoniumchlorid, dann etwas ölige Substanz ausgefällt. Der Äther wurde abdekantiert, die hellbraune Schmiere in wenig Wasser gelöst und die Darstellung eines Semicarbazons versucht. Das Semicarbazon des δ-Keto-ω-amino-önanthsäure-hydrochlorids, das sich sehr leicht bildet (vgl. 1)), wurde nicht gefaßt.

3) Spaltungsversuch am 2-Phthalimidomethyl-dimedon:

9,0 g (0,03 Mol) 2-Phthalimidomethyl-dimedon wurden in 90 ccm konz. Salzsäure gegeben. Die Verbindung ging erst großenteils in Lösung, dann erstarrte das Gemisch wieder zu einem Kristallbrei. Es wurde langsam aufgeheitzt, wobei die Festsubstanz nach und nach in Lösung ging, und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte reichlich Phthalsäure aus. Sie wurde nach 3-tägigem Stehenlassen im Kühlschrank abgenutscht und über $CaCl_2$ und KOH getrocknet: Ausbeute 4,5 g (90% d.Th.).

Beim Verdünnen des Filtrats mit Wasser schied sich eine Verbindung aus, 0,8 g, die nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser bei 188-190° schmolz und mit Methylen-bis-dimedon keine Schmp.-Depression gab. Die Mutterlauge wurde abwechselnd auf dem Dampfbad stark eingeengt und wieder mit Wasser verdünnt. Dabei konnten noch weitere Fraktionen Methylen-bis-dimedon gefaßt werden, Ausbeute 1,6 g (insgesamt 55% d.Th.), während gleichzeitig intensiver Formaldehyd-Geruch auftrat. Nach vollständigem Eindampfen konnte schließlich im Rückstand Ammoniumchlorid nachgewiesen werden.

4) Spaltungsversuch am Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-dimethylester:

62,6 g (0,2 Mol) Dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonsäure-dimethylester, 100 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Wasser wurden zusammen 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Die Festsubstanz ging bald in Lösung und es entstand ein gelbes Reaktionsgemisch, das filtriert und in einer großen Porzellanschale auf dem Dampfbad weitgehendst eingeengt wurde.

Eine Probe des Rohprodukts zeigte im Papierchromatogramm (Papier: Schleicher & Schüll 2043b; System: Pyridin/Wasser = 65/35; Methode: aufsteigend; Entwickler: methanolische Ninhydrinlösung) Auftrennung in zwei Substanzen, in einen gelben Fleck (R_f = 0,61) und einen rotvioletten Fleck (R_f = 0,7).

Die Hauptmenge des braunen, zähen Rohprodukts wurde noch warm in etwa 150 ccm absol. Äthanol gelöst, dann wurden sofort 32 ccm (0,4 Mol) Pyridin (mit KOH getrocknet und destilliert) zugegeben und das Gemisch in den Kühlschrank gestellt. Die abgekühlte Lösung wurde angerieben, worauf das Pyridinsalz des 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure-hydrochlorids (I) auszukristallisieren begann. Nach 24 Stdn. wurde abgesaugt, Rohausbeute 10 g (16% d.Th.), Schmp. unscharf 157-161°. Zur Reinigung wurde in wenig Methanol gelöst und mit absol. Äther gefällt, Schmp. 162-164°. Die Verbindung ist nur wenig stabil und verliert beim Erwärmen Pyridin. Die Analysenwerte stimmen nur angenähert.

4,932 mg Sbst.: 8,970 mg CO_2 , 2,610 mg H_2O
4,511 mg Sbst.: 0,333 ccm N (29°, 750 mm)
$C_{14}H_{19}O_4N_2Cl$ (314.8) Ber. C 53.42 H 6.08 N 8.90
Gef. C 49.62 H 5.92 N 8.23

Mit Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat in wenig Wasser umgesetzt, ergab (I) ein Semicarbazidsalz (IV) vom Schmp. 190-191°.

5,171 mg Sbst.: 8,225 mg CO_2 , 3,010 mg H_2O
4,250 mg Sbst.: 0,738 ccm N (22°, 760 mm)
$C_{10}H_{18}O_5N_4$ (274.3) Ber. C 43.79 H 6.62 N 20.43
Gef. C 43.41 H 6.52 N 20.09

Das Filtrat der Fällung von (I) lieferte nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank eine zweite Kristallfraktion: 8 g (22% d.Th.) 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) (V), Schmp. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol 208-210° (Zers.), nachdem sich die Verbindung schon einige Grad vorher braun zu färben beginnt. Mit $FeCl_3$ in Äthanol: Rotfärbung.

4,364 mg Sbst.: 9,530 mg CO_2 , 2,370 mg H_2O
6,087 mg Sbst.: 0,419 ccm N (28°, 763 mm)
$C_9H_{11}O_3N$ (181.2) Ber. C 59.66 H 6.12 N 7.73
Gef. C 59.60 H 6.08 N 7.83

Im Papierchromatogramm erweist sich (V) mit der im Rohprodukt gefundenen Substanz mit R_f-Wert 0,7 als identisch (Papier: Schleicher & Schüll 2043b; System: Pyridin/Wasser = 65/35).

5) 2-Carboxy-Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure (II):

1,1 g (0,0035 Mol) (I) wurden in der Kälte unter Schütteln in einer Lösung von 80 mg (0,0035 Grammatom) Natrium in 10 ccm absol. Methanol gelöst, von einer bleibenden Trübung wurde abgesaugt und das Filtrat in den Kühlschrank gestellt. Über Nacht kristallisierten 0,5 g (II) aus (72% d.Th.), Schmp. (aus Methanol) 162-163°, Misch-Schmp. mit (I) 145-150° (deutliche Depression).

5,244 mg Sbst.: 10,460 mg CO_2 , 3,060 mg H_2O
4,497 mg Sbst.: 0,279 ccm N (22°, 760 mm)
$C_9H_{13}O_4N$ (199.2) Ber. C 54.26 H 6.58 N 7.03
Gef. C 54.44 H 6.53 N 7.18
Molekulargewichtsbestimmung nach Rast: Gef. 196

Im Papierchromatogramm erweist sich (II) mit der im Rohprodukt gefundenen Substanz mit R_f-Wert 0,61 als identisch (Papier: Schleicher & Schüll 2043b; System: Pyridin/Wasser = 65/35).

6) 2-Carboxy- Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure-hydrochlorid (III):

0,5 g (0,0025 Mol) (II) wurden in 20 ccm Salzsäure (1:1) gelöst. Die klare Lösung wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend auf dem Dampfbad eingeengt. Es blieb eine spröde, fast farblose Masse zurück, die zur Reinigung in wenig Methanol gelöst und mit absol. Äther gefällt wurde, Schmp. 147-149°.

4,516 mg Sbst.: 7,540 mg CO_2 , 2,450 mg H_2O
3,415 mg Sbst.: 0,196 ccm N (27°, 726 mm)
14,940 mg Sbst.: 3,15 ccm 0,02n $AgNO_3$

$C_9H_{14}O_4NCl$ (235.7)	Ber.	C 45.86	H 5.98	N 5.94
	Gef.	C 45.56	H 6.07	N 6.23
	Ber.	Cl 15.04		
	Gef.	Cl 14.95		

7) Pyridinsalz des 2-Carboxy- Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure-hydrochlorids (I):

0,1 g (0,00042 Mol) (III) wurden in 2 ccm absol. Methanol mit 0,2 ccm (0,0025 Mol) Pyridin (mit KOH getrocknet und destilliert) umgesetzt. Das Gemisch blieb zwei Tage im Kühlschrank stehen, dann wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und zur Reinigung aus wenig Methanol mit Äther gefällt, Schmp. 163-165° (Zers.), mit dem unter 4) erhaltenen Produkt keine Schmp.-Depression.

Die Analyse lieferte wieder nur angenäherte Werte.

4,572 mg Sbst.: 8,360 mg CO_2 , 2,540 mg H_2O
4,388 mg Sbst.: 0,300 ccm N (26°, 760 mm)
11,259 mg Sbst.: 2,02 ccm 0,02n $AgNO_3$

$C_{14}H_{19}O_4N_2Cl$ (314.8)	Ber.	C 53.42	H 6.08	N 8.90
	Gef.	C 49.90	H 6.22	N 7.81
	Ber.	Cl 11.27		
	Gef.	Cl 12.72		

8) Spaltungsversuch am 5.5-Dimethyl-dihydroresorcyl-methyl-(2)-acetaminomalonester:

Ein Gemisch von 10,23 g (0,03 Mol) des Dimethylesters bzw. 11,1 g (0,03 Mol) des Diäthylesters, 60 ccm konz. Salzsäure und 30 ccm Wasser wurde langsam aufgeheitzt und, nachdem eine klare Lösung entstanden war, 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Gleich anschließend wurde die klare, gelbe Lösung mit Wasser verdünnt, filtriert und auf dem Dampfbad eingeengt. Der Rückstand erstarrte zu einer Kristallmasse hellbrauner Farbe.

Eine Probe des Rohprodukts zeigte im Papierchromatogramm (Papier: Schleicher & Schüll 2043b; System: Pyridin/Wasser = 65/35; Methode: aufsteigend; Entwickler: methanolische Ninhydrinlösung) nur einen rotvioletten Fleck (R_f = 0,75).

Die Hauptmenge des Rohprodukts wurde in wenig absol. Äthanol gelöst und fraktionsweise mit absol. Äther gefällt. Die ersten Anteile kamen meistens ölig. Dann wurden Kristallfraktionen erhalten, die beim Absaugen auf dem Filter schmierig wurden. Zuletzt konnten Kristalle gefaßt werden, die um 180° sehr unscharf unter Zersetzung schmolzen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther lag der Schmp. bei 178-181° (Zers.).

Im Papierchromatogramm erwiesen sich alle Fraktionen als identisch. Die mit Äther zuerst gefällten Anteile scheinen durch Schmieren stark verunreinigt. Zur Analyse wurde einmal eine Probe der an Luft zerfließenden Kristalle, dann eine Probe der bei 178-181° schmelzenden Fraktion verwendet. Die Analysenwerte passen in beiden Fällen nur schlecht auf die für 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydroindolon-(4)-carbonsäure-(2)-hydrochlorid berechneten.

a) 4,680 mg Sbst.: 9,050 mg CO_2 , 3,050 mg H_2O
4,256 mg Sbst.: 0,200 ccm N (26°, 761 mm)
7,403 mg Sbst.: 1,32 ccm 0,02n $AgNO_3$

$C_{11}H_{16}O_3NCl$ (245.7) Ber. C 53.77 H 6.56 N 5.70
Gef. C 52.77 H 7.29 N 5.37
Ber. Cl 14.43
Gef. Cl 12.64

b) 4,400 mg Sbst.: 9,180 mg CO_2 , 2,760 mg H_2O
4,351 mg Sbst.: 0,196 ccm N (28°, 764 mm)
22,330 mg Sbst.: 4,144 ccm 0,02n $AgNO_3$
Gef. C 56.94 H 7.02 N 5.14
Gef. Cl 13.15

9) 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2) (VI):

4,91 g (0,02 Mol) der unter 8) erhaltenen, einmal umgefällten Substanz wurden in eine Lösung von 0,46 g (0,02 Grammatom) Natrium in 20 ccm absol. Methanol gegeben und unter Schütteln gelöst. Das Gemisch wurde mehrere Tage in den Kühlschrank gestellt, dann konnten 0,95 g (81% d.Th.) Natriumchlorid abfiltriert werden. Das Filtrat wurde bis zur bleibenden Trübung mit Äther versetzt. Im Kühlschrank kristallisierte dann innerhalb 24 Stdn. eine erste, durch Natriumchlorid verunreinigte Kristallfraktion, 1,9 g, Zers. oberhalb 190°. Auf Zugabe weiteren Äthers schieden sich nochmals 0,8 g Substanz ab. Sie wurden zur Analyse erneut aus Äthanol mit Äther gefällt, die letzte Fraktion, derbe, harte Kristalle vom Schmp. 202-205° (Zers.), wurde analysiert. Mit $FeCl_3$ in Äthanol: Rotfärbung.

4,175 mg Sbst.: 9,680 mg CO_2 , 2,750 mg H_2O
4,913 mg Sbst.: 0,298 ccm N (28°, 775 mm)
$C_{11}H_{15}O_3N$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69
Gef. C 63.27 H 7.37 N 7.01

IX. Hydrierungs- und Dehydrierungs-Versuche.

1) 2-Carboxy-pyrrolidin-5-buttersäure (VII):

2 g (0,01 Mol) (II) wurden in 10 ccm Wasser und 40 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von ca. 4 g feuchtem Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte äußerst langsam. Nach 24 Stdn. waren 260 ccm aufgenommen. Die Hydrierung wurde abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und die blaustichige Lösung i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert: 1,2 g (60% d.Th.) (VII) vom Schmp. 147-149°. Zur Analyse wurde noch einige Male aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 157-159°.

4,470 mg Sbst.: 8,720 mg CO_2 , 2,880 mg H_2O
4,439 mg Sbst.: 0,275 ccm N (30°, 744 mm)
$C_9H_{15}O_4N$ (201.2) Ber. C 53.72 H 7.51 N 6.96
Gef. C 53.24 H 7.21 N 6.81

In der Mutterlauge der ersten Umkristallisation konnte mit "Ehrlichs Aldehyd" das Dehydrierungsprodukt (VIII) nachgewiesen werden (vgl. 2)).

2) Dehydrierung von 2-Carboxy- Δ^2-pyrrolin-5-buttersäure:

1 g (0,005 Mol) (II) wurde in 25 ccm absol. Äthanol mit ca. 2 g gut mit Äthanol gewaschenem Raney-Nickel 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und eine Probe des blau gefärbten Filtrats mit der gleichen Menge "Ehrlichs Reagens" versetzt: in der Hitze intensive Rotfärbung. Die Hauptmenge des Filtrats wurde i.Vak. eingedampft. Dabei blieb dunkle, schmierige Substanz zurück, die nicht gereinigt werden konnte.

3) Dehydrierung von 2.3.4.5.6.7-Hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2):

1 g (gut 0,005 Mol) (V) wurde wie unter 2) beschrieben dehydriert. Das Filtrat der Reaktionsmischung gab in der Hitze mit "Ehrlichs Reagens" intensive Rotfärbung. Isolierung kristalliner Substanz gelang nicht.

4) Dehydrierung von 6.6-Dimethyl-2.3.4.5.6.7-hexahydro-indolon-(4)-carbonsäure-(2):

1 g (ca. 0,005 Mol) (VI) wurde in 25 ccm absol. Äthanol wie unter 2) mit Raney-Nickel umgesetzt. Das Filtrat der Reaktionslösung gab mit "Ehrlichs Reagens" beim Erwärmen intensive Rotfärbung. Kristallisierte Substanz konnte auch bei diesem Versuch nicht gefaßt werden.

Literaturnachweis

1) H.Hellmann, Angew. Chem. 69, 463 (1957)
2) J.Tscherniac, Dtsch. Reichs-Pat. 134979 (1902); Friedländer 6, 143 (1900-1902)
3) A.Einhorn, Dtsch. Reichs-Pat. 156398 (1904); Friedländer 7, 614 (1902-1904)
4) A.Einhorn, Liebigs Ann. Chem. 343, 207 (1905)
5) A.Einhorn, ebenda 361, 113 (1908)
6) H.Hellmann u. G.Opitz, Angew. Chem. 68, 265 (1956)
7) E.Cherbuliez u. E.Feer, Helv. chim. Acta 5, 678 (1922)
8) E.Cherbuliez u. G.Sulzer, ebenda 8, 567 (1925)
9) H.Böhme, Angew. Chem. 69, 185 (1957)
10) H.Hellmann, ebenda 65, 473 (1953)
11) H.Hellmann u. G.Haas, Chem. Ber. 90, 50, 53 (1957)
12) H.Hellmann u. G.Haas, ebenda 90, 444 (1957)
13) H.Hellmann u. G.Haas, ebenda 90, 1357 (1957)
14) H.Hellmann, I.Löschmann u. F.Lingens, ebenda 87, 1690 (1954)
15) L.Monti, Gazz. chim. ital. 60, 777 (1930)
16) H.de Diesbach u. P.Gubser, Helv. chim. Acta 11, 1098 (1928)
17) H.de Diesbach u. P.Gubser, ebenda 13, 120 (1930)
18) F.Sachs, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 3230 (1898); Dtsch. Reichs-Pat. 104624; Friedländer 5, 926 (1897-1900)
19) A.Einhorn, Dtsch. Reichs-Pat. 157355; Friedländer 7, 616 (1902-1904)
20) A.Einhorn, Dtsch. Reichs-Pat. 158088; Friedländer 7, 617 (1902-1904)
21) H.de Diesbach, O.Wanger u. A.v.Stockalper, Helv. chim. Acta 14, 355 (1931)

22) A.M.Downes u. F.Lions, J. Amer. chem. Soc. 72, 3053 (1950)
23) H.Fischer u. C.Nenitzescu, Liebigs Ann. Chem. 443, 113 (1925)
24) L.Monti, Gazz. chim. ital. 60, 39 (1930)
25) L.Monti u. G.Verona, ebenda 62, 878 (1932)
26) L.Monti, ebenda 63, 724 (1933)
27) R.O.Cinnéide, Proc. Roy. Irish Acad. Sect. B.42, 359 (1935); C. 1935 II,1 691
28) G.B.Marini, Gazz. chim. ital. 69, 340 (1939)
29) D.Riehl u. T.B.Johnson, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 59, 87 (1940)
30) L.Monti, A.Osti u. S.Piras, Gazz. chim. ital. 71, 654 (1941)
31) L.Monti u. G.Franchi, ebenda 81, 191 (1951)
32) L.Monti u. G.Franchi, ebenda 81, 332 (1951)
33) O.Moldenhauer, W.Irion u. H.Marwitz, Liebigs Ann. Chem. 583, 37 (1953)
34) J.P.English u. R.C.Clapp, J. Amer. chem. Soc. 67, 2262 (1945)
35) S.R.Buc, ebenda 69, 254 (1947)
36) F.Sachs, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1232 (1898)
37) S.Hünig u. O.Boes, Liebigs Ann. Chem. 579, 28 (1953)
38) H.Ruhkopf, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 820 (1940)
39) R.Gabriel, ebenda 41, 242 (1908)
40) H.Hellmann u. I.Löschmann, Chem. Ber. 87, 1684 (1954)
41) R.O.Atkinson, J. chem. Soc. (London) 1954, 1329
42) H.Hellmann u. G.Aichinger, Angew. Chem. 70, 247 (1958); G.Aichinger, Diplomarbeit, Tübingen 1958
43) H.P.Wiedemann, Dissertation, Tübingen 1959
44) H.Hellmann u. G.Opitz, Liebigs Ann. Chem. 604, 214 (1957)
45) H.Meerwein u. W.Schürmann, ebenda 398, 215 (1913)
46) A.Knoevenagel, ebenda 281, 94 (1894)

47) A.E.Ardis (B.F.Goodrich Co.), Amer. Pat. 2467926; C.A. 43, 6222c (1949)
48) F.B.Joyner u. G.F.Hawkins (Eastman Kodak Co.), Amer. Pat. 2721858; C.A. 50, 2204a (1956)
49) H.Hellmann u. K.Seegmüller, Chem. Ber. 90, 1363 (1957)
50) C.Mannich u. G.Heilner, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 359 (1922)
51) Org. Syntheses 23, 30 (1943)
52) A.L.Wilds u. C.H.Shunk, J. Amer. chem. Soc. 65, 471 (1943)
53) Preparation of Organic Intermediates (New York 1951), 116
54) H.Hellmann u. F.Lingens, Angew. Chem. 66, 201 (1954)
55) H.Hellmann, Habilitationsschrift, Tübingen 1951
56) A.Butenandt u. H.Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 168 (1949)
57) K.Bodendorf, K.J.Krüger u. F.Zernial, Liebigs Ann. Chem. 562, 1 (1949)
58) H.Hellmann, G.Hallmann u. F.Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 (1953)
59) H.Stetter u. W.Dierichs, ebenda 85, 61 (1952)
60) H.Stetter u. W.Dierichs, ebenda 85, 290 (1952)
61) H.Stetter u. W.Dierichs, ebenda 85, 1061 (1952)
62) H.Stetter u. E.Klauke, ebenda 86, 513 (1953)
63) H.Stetter u. W.Dierichs, ebenda 86, 693 (1953)
64) H.Stetter, E.Siehnhold, E.Klauke u. M.Coenen, ebenda 86, 1308 (1953)
65) H.Stetter u. M.Coenen, ebenda 87, 869 (1954)
66) H.Stetter u. M.Coenen, ebenda 87, 990 (1954)
67) H.Stetter u. H.Figge, ebenda 87, 1331 (1954)
68) H.Stetter, H.Kesseler u. H.Meisel, ebenda 87, 1617 (1954)
69) H.Stetter, C.Büntgen u. M.Coenen, ebenda 88, 77 (1955)
70) H.Stetter u. E.Siehnhold, ebenda 88, 1223 (1955)

71) H.Stetter u. H.Meisel, ebenda 90, 2928 (1957)
72) H.Stetter u. U.Milbers, ebenda 91, 374 (1958)
73) D.Todd, Org. Reactions 4, 378 (1949)
74) R.Hielscher, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 277 (1898)
75) S.Gabriel u. J.Colman, ebenda 41, 517 (1908)
76) S.Gabriel, ebenda 42, 1240 (1909)
77) S.Gabriel u. J.Colman, ebenda 42, 1246 (1909)
78) Fischer-Orth "Die Chemie des Pyrrols" 1, 69 (Leipzig 1934)
79) H.Stetter u. K.Hoehne, Chem. Ber. 91, 1344 (1958)
80) H.Hellmann u. I.Löschmann, ebenda 89, 600 (1956)

L e b e n s l a u f

Am 5. September 1931 wurde ich als Sohn des Versicherungskaufmanns Emil Aichinger und seiner Ehefrau Paula, geb. Zitzmann, in Nürnberg geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich von 1938 - 1942 die Volksschule und darauf die "Oberschule am Lauferschlagturm, Nürnberg", die ich im Juni 1951 mit dem Reifezeugnis verließ.

Das Studium der Chemie begann ich im Wintersemester 1951/52 an der erweiterten Phil.-Theol.-Hochschule in Bamberg. Im Sommersemester 1954, meinem 6. Studien- und Fach-Semester, legte ich die Diplomchemiker-Vorprüfung ab. Anschließend setzte ich mein Studium an der Universität in Tübingen fort. Die mündliche Diplomhauptprüfung bestand ich hier im November 1956. Die experimentelle Diplomarbeit habe ich, ebenso wie die Doktorarbeit, unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H.Hellmann durchgeführt.